VICTOR GHICAVÎI, ECATERINA STRATU, IANOȘ COREȚCHI

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR HIPERTENSIVE

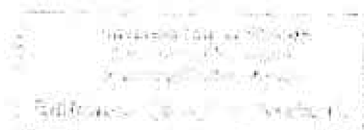




Chișinău • 2015

Victor GHICAVÎI, Ecaterina STRATU,
Ianoș COREȚCHI

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR HIPERTENSIVE



Chișinău • 2015

CZU 615.2
G 48

Recenzenţi: V. Gonciar – *doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar*
S. Matcovschi – *doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar*
A. Vişnevschi – *doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar*

În monografie sunt prezentate datele actuale referitor la clasificarea, mecanismul acţiunii, indicaţii şi contraindicaţii pentru administrarea preparatelor hipertensive. O atenţie deosebită este acordată caracterului acţiunii vasopresoarelor asupra hemodinamicii sistemice, microcirculaţiei şi metabolismului, precum şi utilizării lor în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute de diversă etiologie. Sunt elucidate aspectele utilizării combinate ale preparatelor hipertensive cu ganglioblocantele, α-adrenoblocantele şi antipsihoticele. Sunt descrise principiile generale şi particularităţile de utilizare a preparatelor hipertensive, posibilitatea utilizării lor asociate cu alte preparate farmacologice şi complicaţiile provocate de ele.

Cartea este destinată reanimatologilor, anesteziologilor, chirurgilor, terapeuţilor, farmacologilor şi medicilor de alte specialităţi, confruntaţi cu tratamentul hipotensiunilor arteriale acute.

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Ghicavîi, Victor.

Farmacologia medicamentelor hipertensive / Victor Ghicavîi, Ecaterina Stratu, Ianoş Coreţchi. – Chişinău: S. n., 2015 (Î.S. F.E.-P. "Tipografia Centrală"). – 256 p.
500 ex.
ISBN 978-9975-53-591-5.
615.2
G 48

ISBN 978-9975-53-591-5.

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

AMPc – adenozinmonofosfat ciclic
AT – angiotensină
AT I – angiotensină I
AT II – angiotensină II
AT III – angiotensină III
AR – adrenoreceptori
a-AR – a-adrenoreceptori
b-AR – b-adrenoreceptori
AM – adrenomimetic
AB – adrenoblocant
BHE – bariera hemato-encefalică
BIC – boala ischemică a cordului
D – dopaminoreceptori
DNC – distonie neurocirculatorie
FCC – frecvența contracțiilor cardiace
hTAp – hipotensiune arterială primară
i/p – intraperitoneal
i/v – intravenos
i/m – intramuscular
LVS – lucrul ventriculului stâng
MAO – monoaminoxidază
MVC – minut-volumul circulației sangvine
NA – noradrenalină
O_2 – oxigen
OHB – oxigenare hiperbară
RPVG – rezistență periferică vasculară generală
s/c – subcutanat
SNC – sistem nervos central
TA – tensiunea arterială
TAM – tensiune arterială medie
TGI – tract gastrointestinal
TIO – tensiune intraoculară
VS – volumul sistolic
VSC – volumul sângelui circulant

INTRODUCERE

În patologia cardiovasculară un loc important îl ocupă hipotensiunile arteriale: patologică (hipotensiune arterială primară (hTAp) sau distonia neurocirculatorie (DNC) de tip hipotensiv (ortostatică și secundară) și fiziologică (ca variantă individuală a normei, la sportivi și de adaptare: la locuitorii din regiunile de munte, tropice, subtropice etc.)

Dereglările circulației sangvine ce se caracterizează prin scăderea acută a tensiunii arteriale (TA), apar în cazul multor procese patologice, inclusiv traume, infarctul de miocard, maladiile infecțioase, intoxicări etc. De rând cu modificările hemodinamice pronunțate, în organism au loc schimbări esențiale ale metabolismului. În tratamentul complex al hipotensiunii acute se folosesc substanțe vasoactive, ce contribuie la stabilizarea dereglărilor hemodinamice. Până nu demult, o mai mare atenție în utilizarea substanțelor vasoactive, ce măresc TA, se acorda caracteristicelor influenței lor asupra hemodinamicii centrale și, în măsură mai mică – asupra celei periferice. Printre altele, dereglările hemodinamicii periferice, în special ale microcirculației, ce implică, drept consecință, dereglări serioase ale proceselor metabolice, contribuie la perturbarea gravă a funcției celulelor (inclusiv a organelor vital-importante), deseori cu schimbări ireversibile. În legătură cu aceasta, utilizarea substanțelor vasoactive trebuie nu doar să restabilească numai hemodinamica, dar și metabolismul organismului.

Substanțele, ce măresc TA, se numesc vasoconstrictoare, hipertensive, precum și agenți presori, vasopresoare etc. La utilizarea substanțelor medicamentoase vasopresoare TA poate să crească datorită măririi volumului sistolic sau a rezistenței periferice vasculare generale (RPVG). Mai frecvent în mecanismul acțiunii preparatelor indicate într-o măsură sau alta acționează ambii factori. Dar, în unele cazuri, substanțele medicamentoase cresc TA doar pe baza componentului cardiac, totodată, vasele pot întrucâtva să se dilate. Astfel termenul „preparate vasoconstrictoare" nu este întrutot adecvat pentru aceste substanțe. Din punctul nostru de vedere, mai elocvent pentru aceste substanțe, ce măresc TA, este termenul „substanțe hipertensive" sau "preparate antihipotensive".

Monografii speciale consacrate substanțelor hipertensive sunt unice. În lucrarea propusă s-a încercat de a sistematiza și a generaliza materialele referitor la substanțele hipertensive sau antihipotensive. La caracterizarea preparatelor indicate trebuie luate în considerație acele exigențe care sunt înaintate așa-numitei substanțe „ideale". Substanța antihipotensivă „ideală" trebuie să posede următoarele proprietăți: relativ rapid să crească TA, mărind moderat RPVG, să nu perturbeze circulația sangvină a organelor parenchimatoase și să îmbunătățească circulația prin vasele coronare, să exercite acțiune cardiotonică fără mărirea esențială a necesității miocardului în oxigen, să nu exercite acțiune aritmogenă, să nu provoace efect hipotensiv secundar, precum și tahifilaxie, și să asigure posibilitatea administrării pe toate căile fără afectarea țesuturilor. Aceste remedii trebuie să-și păstreze proprietățile hipertensive în condiții de blocare a α-adrenoreceptorilor și pe fundal de dereglare a

echilibrului acido-bazic. Hipotensiunea acută, de obicei, este însoțită de hipoxie și o creștere importantă a tonusului sistemului simpato-adrenergic cu ulterioarele dereglări ale microcirculației și ale metabolismului. Preparatul hipertensiv trebuie să stabilizeze procesele metabolice și, pe cât este posibil, să posede acțiune antihipoxică. În prezent, pentru tratamentul multor maladii și stări patologice, în care este posibilă apariția hipotensiunilor acute, se folosește O_2 sub presiune (metoda oxigenării hiperbare – OHB). Deci preparatul hipertensiv trebuie să fie compatibil cu O_2 sub presiune crescută sau să crească rezistența organismului la acțiunea toxică a O_2 sub presiune. Conform celor expuse, la caracterizarea preparatelor antihipotensive, de rând cu elucidarea farmacocineticii, farmacodinamiei, caracterizarea indicațiilor și contraindicațiilor utilizării lor, a efectelor adverse, autorii au acordat o mare atenție influenței acestor substanțe asupra microcirculației si metabolismului, de asemenea compatibilității lor cu OHB. E cunoscut că pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale acute pe larg se folosesc și hormonii glucocorticoizi.

Utilizarea rațională a substanțelor hipertensive în practica medicală și elaborarea noilor medicamente sunt strâns legate de problemele clasificării lor. La baza clasificării substanțelor medicamentoase ce măresc TA pot fi puse diverse principii – mecanismul de acțiune, structura chimică și durata efectului (Мухин Е.А. și coaut., 1974). Ultima în mare măsură se determină prin farmacocinetica lor. După durata efectului presor, se disting preparate medicamentoase cu durată de acțiune scurtă, medie și lungă. Este evident că un astfel de principiu de clasificare poate întâlni obiecții, dar repartizarea substanțelor hipertensive după durata de acțiune facilitează alegerea medicamentului în utilizarea lui practică la diferite etape de acordare a asistenței medicale bolnavilor și sinistraților. Antihipotensivele pot fi utilizate cu scop de profilaxie a hipotensiunilor arteriale acute în intervenții chirurgicale traumatizante, pentru profilaxia hipotensiunilor în cazul utilizării anesteziei spinale etc. În astfel de cazuri se preferă substanțele cu durată lungă de acțiune. Unii autori desemnează substanțele cardiostimulatoare și vasoconstrictoare în grupe diferite, deoarece aceasta facilitează alegerea medicamentului respectiv în dependență de rolul predominant în patogenia hipotensiunii acute a componentului cardiac sau vascular. Totuși, pentru un șir de medicamente este caracteristică prezența ambelor componente. În final scopul utilizării acestor substanțe este stabilizarea TA în hipotensiuni acute, adică efectul antihipotensiv. Din aceste considerente în prezenta lucrare sunt incluse și substanțele cardiostimulatoare, care sunt capabile să stabilizeze TA în hipotensiuni acute.

Monografia este o nouă încercare de generalizare a materialului referitor la substanțele hipertensive și, desigur, nu s-au putut evita unele sau altele omiteri, de aceea autorii cu o deosebită recunoștință vor lua în considerație toate obiecțiile și sugestiile pentru ameliorarea ulterioară a lucrării.

CAPITOLUL I
CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR HIPERTENSIVE (ANTIHIPOTENSIVE)

Scăderea periculoasă a tensiunii arteriale se poate produce în urma dereglării tonusului vascular (colaps, infecţii grave, intoxicări), reducerii volumului sângelui circulant (hemoragii, deshidratări), diminuării debitului cardiac sau asocierii cauzelor enumerate (Гельфанд Б.Р., 2009). Hipotensiunea arterială acută este definită ca micşorarea bruscă a TA sistolice <90 mmHg, a celei medii <70 mmHg, sau micşorarea TA sistolice cu mai mult de 40 mmHg de la valoarea iniţială, sau micşorarea TA sistolice cu mai mult de două devieri standard normale pentru o anumită vârstă (Dellinger, 2013; Levy, 2003). Hipotensiunile arteriale acute pot fi clasificate în următoarele grupe:

1. Hipotensiune arterială de tip hipovolemic (deficit al volumului de sânge circulant):
   - în stările patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.),
   - în hemoragii, combustii, traume.
2. Hipotensiune arterială de tip hiperton (deficit de pompă prin diminuarea contractilităţii miocardului):
   - în infarctul acut de miocard,
   - în şocul cardiogen,
   - în intervenţii chirurgicale pe cord etc.
3. Hipotensiunea arterială de tip hipoton (diminuarea tonusului vascular):
   - la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicaţiei cu substanţe deprimante ale SNC,
   - după rahianestezie,
   - în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitraţi, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice etc.).

Hipotensiunea devine periculoasă când tensiunea arterială sistolică atinge valori sub 80-85 mmHg. Aceasta duce la diminuarea secundară a activităţii cordului şi rinichilor, la hipoxie cerebrală cu tulburări de reglare a respiraţiei şi hemodinamicii. La rândul său, hipoxia tisulară progresivă duce la pierderea integrităţii membranelor celulare, amplificarea catabolismului, micşorarea activităţii pompelor ATP-dependente şi a gradientelor electrochimice. În consecinţă, se micşorează generarea energiei de către mitocondrii (Barber, 1996; Young, 2008) şi utilizarea diferitor substraturi de către celulele afectate (Fink, 2002). Ca urmare a morţii izolate a celulelor, se dezvoltă disfuncţia

poliorganică, urmată de moartea organismului (Barber, 1996; Marx, 2010; Young, 2008). În asemenea condiții, sarcinile primordiale sunt restabilirea și menținerea valorilor tensiunii arteriale la nivel optim.

Înainte de a administra remediile medicamentoase antihipotensive e necesar să se precizeze cauza hipotensiunii (infarct sau distrofia miocardului, intoxicație cu substanțe chimice sau toxine microbiene etc.), deoarece tratamentul cauzal în majoritatea cazurilor e varianta cea mai optimă. Terapia patogenetică a hipotensiunilor arteriale acute se realizează, de fapt, cu preparatele, care măresc tensiunea arterială. Însă ele pot și trebuie folosite în cazurile când nu afectează circulația regională, mai ales în organele de importanță vitală.

Preparatele hipertensive (antihipotensive) – substanțe capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor și venelor, returul venos al sângelui spre cord și care readuc la normă TA scăzută în hemoragia acută sau ca urmare a unor boli infecțioase, traume, intoxicații, precum și în hipotensiunile arteriale cronice.

Tratamentul inițial al diferitor tipuri de hipotensiuni arteriale prevede, de regulă, administrarea intravenoasă a lichidelor (Ellender, 2008; Havel, 2011). Terapia perfuzională, efectuată în perioada precoce a șocului hemoragic, înlătură micșorarea acută a volumului sângelui circulant și, uneori, necesitatea utilizării substanțelor vasoactive. Însă, în fazele avansate ale șocului astfel de tratament poate fi ineficient, necesitând administrarea intravenoasă a medicamentelor vasoconstrictoare. Ineficacitatea terapiei perfuzionale și menținerea valorilor critice ale TA necesită utilizarea substanțelor vasoconstrictoare (antihipotensive) (Hatherill, 2003; Hollenberg, 2009). În cazurile în care este dificilă sau imposibilă efectuarea terapiei transfuzional-perfuzionale, agenții vasopresori au rol de temporarizare a menținerii perfuziei de organe până la efectuarea corecției deficitului de volum (Șandru S. și coaut., 2013).

Medicamentele vasoconstrictoare prezintă mijloace de neînlocuit pentru restabilirea TA în situațiile critice în serviciul de reanimare și terapie intensivă. Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare în stările patologice, însoțite de hipotensiune arterială acută, are ca scop atât mărirea tensiunii de perfuzie și favorizarea distribuirii regionale a debitului cardiac prin majorarea tensiunii arteriale medii peste pragul de autoreglare a țesuturilor (Kellum, 2002; Hollenberg, 2009; Holmes, 2005; Ruffolo, 2003), cât și sporirea presarcinii și, consecutiv, a debitului cardiac prin mobilizarea sângelui din vasele capacitante (vene), în care are loc depozitarea patologică (Holmes, 2005; Shoemaker, 1996).

Utilizarea rațională a medicamentelor hipertensive în practica medicală și elaborarea noilor preparate sunt într-o corelare strânsă cu aspectele clasificării lor. Substanțele medicamentoase ce măresc tensiunea arterială (antihi-

potensive, hipertensive) pot fi clasificate în baza diferitor principii: structura chimică, mecanismul de acțiune, principiul patogenetic, caracterul și durata acțiunii. Unul din criterii este mecanismul acțiunii substanțelor medicamentoase vasopresoare. Clasificarea bazată pe acest principiu oferă, într-o oarecare măsură, posibilitatea selectării raționale a medicamentelor hipertensive în corespundere cu cauza și geneza hipotensiunii acute.

La etapa actuală nu există o clasificare a medicamentelor hipertensive acceptată în unanimitate. Destul de frecvent clasificările propuse includ doar remediile adrenomimetice. De exemplu, Dripps și coaut. (1957) au divizat medicamentele hipertensive după principiul mecanismului de acțiune în două grupe: prima – medicamentele ce măresc tensiunea arterială ca urmare a acțiunii directe asupra vaselor (metoxamină, fenilefrină, norepinefrină); a doua – medicamentele ce măresc tensiunea arterială ca urmare a intensificării contractilității miocardului (epinefrină și efedrină). În opinia autorilor o astfel de clasificare este convențională, deoarece majoritatea substanțelor medicamentoase cu acțiune hipertensivă măresc atât tonusul vascular, cât și contractilitatea miocardului. Un dezavantaj al acestei clasificări îl constituie limitarea ei doar la aminele simpatomimetice.

Mult mai amplu sunt prezentate medicamentele hipertensive în clasificarea propusă de către Muchow și coaut. (1960). Autorii evidențiază următoarele grupe și subgrupe de substanțe presoare: prima – preparatele, ce intensifică lucrul inimii: a) pe contul stimulării directe a miocardului, b) datorită constricției venelor și venulelor și a creșterii consecutive a returului venos (conform viziunilor actuale, preparatele acestei grupe influențează preponderent asupra vaselor capacitante); a doua – preparatele, ce măresc rezistența vasculară periferică: a) ca urmare a acțiunii directe periferice asupra vaselor, b) ca urmare a stimulării centrului vasomotor.

Дъяченко П.К. și Виноградов В.М. (1962) evidențiază 3 grupe de substanțe vasoconstrictoare. Prima grupă include preparatele ce excită centrul vasomotor (bemegrid, niketamidă, cafeină, camforă, stricnină), a doua – simpatomimeticele (norepinefrină, epinefrină, efedrină, fenilefrină, mefentermină). În a treia grupă sunt incluse medicamentele vasopresoare cu acțiune musculotropă (pituitrină, etilizotiuroniu).

Мухин Е.А. și coautorii (1963) evidențiază următoarele grupe de substanțe vasopresoare: prima – remedii cu acțiune predominantă centrală (bemegrid, niketamidă, picrotoxină, cafeină, camforă, stricnină și securenină); a doua – preparatele ce excită ganglionii vegetativi și măresc eliberarea adrenalinei de către suprarenale (lobelină, cititon); a treia – remediile ce excită sistemele adrenoreactive: a) substanțe cu acțiune predominant cardiacă (epinefrină, efedrină); b) substanțe cu acțiune predominant vasculară (norepine-

frină, fenilefrină); a patra – substanţele, a căror efect vasoconstrictor nu este determinat de influenţa asupra sistemelor adrenoreactive: a) polipeptidele; b) amidinele cu radicali alchilici scurţi.

În lucrarea lui Hodge (1966) la compartimentul „Clasificarea vasopresoarelor" sunt prezentate doar simpatomimeticele, angiotensina şi vasopresinele. Zaimis (1968), caracterizând preparatele hipertensive, descrie doar adrenomimeticele şi angiotensina. Aspectele clasificării preparatelor presoare sunt abordate şi în lucrările lui Smith şi Corbascio (1970). Autorii descriu trei principii posibile de clasificare a vasopresoarelor. În primul caz, în dezvoltarea hipertensiunii sunt evidenţiate componentele cardiac şi vascular. Substanţele presoare pot exercita acţiune inotropă sau cronotropă pozitivă. În acelaşi timp, alte preparate manifestă efect preponderent vasoconstrictor. Deşi acest principiu de clasificare este utilizat pe larg de către clinicieni, autorii evidenţiază că nu există medicamente cu un singur tip de acţiune. Unele preparate pot exercita o acţiune pronunţată asupra cordului şi puţin exprimată asupra vaselor, altele – viceversa. La baza principiului al doilea, autorii pun tipul acţiunii substanţelor hipertensive asupra receptorilor. În acest caz sunt evidenţiate substanţe cu mecanisme de acţiune direct şi indirect. Principiul al treilea de clasificare este valabil doar pentru aminele simpatomimetice. Acestea sunt divizate în concordanţă cu influenţa preponderentă asupra α- sau β-adrenoreceptorilor.

O clasificare mai amplă a preparatelor antihipotensive (hipertensive) după mecanismul acţiunii este prezentată în lucrarea lui Ghicavîi V.I. şi coaut. (2012). Conform acestei clasificări, se disting următoarele grupe de medicamente hipertensive:

1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

A. Cu acţiune centrală:

1) Stimulantele bulbare (analeptice):
   - niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol
2) Excitantele SNC (metilxantinele):
   - cafeină, cafeină natriu benzoică
3) Stimulantele generale (tonizante generale şi adaptogene):
   - preparatele Ginseng, extractul fluid de Eleuterococ, extractul fluid de Rodiolă, extractul fluid de Leuzee, pantocrină, rantarină

B. Cu acţiune periferică:

1) α, β-adrenomimeticele:
   - epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină
2) α-adrenomimeticele:
   - etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoraminol, midodrină

3) Alcaloizii din Ergot şi derivaţii lor:
   - ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.
4) Polipeptidele vasoactive:
   - angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină
5) Derivaţii izotioureici:
   - izoturon, difetur (raviten), profetur

2. Substanţele ce intensifică contracţiile cardiace şi cresc debitul cardiac

1) **Glicozidele cardiace:**
   - strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon etc.
2) **Cardiostimulatoare:**
   a) β_1, β_2-adrenomimetice:
      - izoprenalină, orciprenalină
   b) β_1-adrenomimetice:
      - dobutamină, ibopamină
   c) dopaminomimetice:
      - dopamină, dopexamină
   d) α,β-adrenomimetice:
      - epinefrină, efedrină
3) **Stimulatoarele adenilatciclazei:**
   - glucagon
4) **Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele):**
   - amrinonă, milrinonă

3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant (substituenţii de volum plasmatic)

1) Coloizii:
- dextran 70
- dextran 40
- poligelină
- albumină umană
- hidroxietilamidon

2) Cristaloizii:
- soluţia natriu clorid
- soluţia glucoză
- soluţii polielectrolitice (Ringer, ionosteril etc.)

4. Antihipotensive cu mecanism complex de acţiune

- dezoxicorticosteron acetat (DOXA),
- dezoxicorton acetat
- fludrocortizon

5. Antihipotensive cu acţiune permisivă

Glucocorticoizii:
- hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă etc.

Clasificarea medicamentelor hipertensive conform principiului patogenetic elucidează pe deplin acţiunea medicamentelor hipertensive asupra componentelor vascular, cardiac sau volemic şi vine să completeze divizarea lor după mecanismul acţiunii. În baza acestui principiu, preparatele antihipotensive sunt divizate în 4 grupe:

A. Preparatele medicamentoase care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice:

1) α,β-adrenomimetice
2) Stimulante bulbare
3) Excitante ale SNC (metilxantine)
4) Glucocorticoizi

B. Preparatele medicamentoase care preponderent cresc tonusul vaselor periferice:

1) α-adrenomimetice
2) Polipeptide vasoactive
3) Derivaţii izotioureici
4) Alcaloizii din ergot

C. Preparatele medicamentoase care preponderent cresc debitul cardiac

1) β_1,β_2-adrenomimetice
2) β_1-adrenomimetice
3) Dopaminomimetice
4) Glicozide cardiace
5) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridine)
6) Stimulatoarele adenilatciclazei

D. Substituenții plasmatici sau preparatele care cresc volumul sângelui circulant:

1) Coloizii
2) Cristaloizii
3) Preparate cu mecanism complex

Unele medicamente hipertensive ce posedă acţiune preponderentă asupra componentului vascular al TA – preparatele vasoconstrictoare (vasopresoare) pot determina constricția vasculară sistemică – a vaselor arteriale, venoase sau concomitent a ambelor paturi vasculare, altele – provoacă vasoconstricție doar în anumite teritorii vasculare. În acelaşi timp, unele medicamente vasoconstrictoare pot fi utilizate topic în oftalmologie, ORL, chirurgie. Astfel, a fost propusă clasificarea medicamentelor cu acţiune vasoconstrictoare după caracterul acţiunii (Ghicavîi V. şi coaut., 2012):

1. Vasoconstrictoare cu acţiune generală sau sistemică

a) Care exercită acţiune asupra arterelor și venelor:

- α- şi α, β-adrenomimeticele, stimulatoarele bulbare (analepticele), derivaţii izotioureici, glucocorticoizii, excitantele SNC (metilxantinele)

b) Vasoconstrictoarele arteriale:

- angiotensinamida

c) Vasoconstrictoarele venoase:
- alcaloizii din ergot, analogii vasopresinei

2. Vasoconstrictoare cu acțiune limitată în anumite teritorii

a) La nivelul teritoriului carotidian:
- alcaloizii din ergot (doze mici)

b) În teritoriul splanhnic:
- analogii vasopresinei

3. Vasoconstrictoarele cu acțiune locală (topică)

a) Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale:
- α_2-adrenomimetice – nafazolină, tetrahidrazolină, oximetazolină, indanazolină, xilometazolină;
- α, β-adrenomimetice – efedrină, epinefrină;
- α- adrenomimetice – fenilefrină.

Alături de clasificarea după mecanismul de acțiune, principiul patogenetic și caracterul acțiunii, substanțele antihipotensive (hipertensive) sunt grupate și după durata efectului lor hipertensiv. Clasificarea acestor substanțe după principiul dat asigură selectarea rațională a medicamentelor hipertensive pentru profilaxia și tratamentul hipotensiunilor arteriale acute în diferite stări patologice. În baza criteriului duratei acțiunii presoare sunt evidențiate trei grupe de medicamente hipertensive (Мухин Е.А., 1966). Prima grupă include preparatele cu durată de acțiune scurtă (epinefrină, norepinefrină, angiotensinamidă). Durata efectului hipertensiv al acestor substanțe, la administrarea lor unimomentană, nu depășește 10-15 min. Norepinefrina și angiotensinamida sunt administrate, de regulă, în perfuzie intravenoasă. Grupa a doua include preparate cu durată de acțiune medie (fenilefrină, metoxamină, metaraminol). Durata acțiunii acestor substanțe la administrarea lor intravenoasă constituie 20-40 min., iar la administrarea subcutanată și intramusculară – 40-90 min. La grupa a treia se referă preparatele cu durată lungă de acțiune (efedrină, metilizotiuroniu și etilizotiuroniu). La administrarea unimomentană, aceste substanțe măresc tensiunea arterială pe o durată de 2-4 ore. Clasificarea contemporană a medicamentelor hipertensive după durata acțiunii include următoarele grupe (Ghicavîi V. I., 2012):

A. Cu acțiune ultrascurtă (2-5 min.)
- epinefrină, norepinefrină; se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.

B. Cu acțiune de scurtă durată (5-15 min.)
- dopamină, angiotensinamidă; se pot administra în perfuzie i/v în condiții de spital.

C. Cu acţiune de durată medie

- fenilefrină, izoprenalină, etilefrină, metoxamină, metoraminol, glucagon; durata acţiunii: i /v - 20-40 min; s /c şi i /m - 40-90 min. Pot fi utilizate atât în spital, cât şi la etapele de până la spitalizare.

D. Cu acţiune de lungă durată:

- efedrină, izoturon, difetur, raviten, midodrină, dextranii 40, 70, fludrocortizon, glucocorticoizii, dezoxicorton; - durata de acţiune: i /v > 60 min.; s /c şi i /m - 2-4 ore.
  Se administrează în hipotensiune arterială acută parenteral (i /v, i /m, s/c), atât în spital, cât şi la etapele de până la spitalizare, precum şi la transportarea pacienţilor.

Clasificarea substanţelor presoare poate fi fundamentată şi în baza structurii chimice a lor. Acest criteriu are o anumită importanţă în elaborarea şi sinteza noilor preparate hipertensive, la fel şi pentru determinarea căii de administrare. În baza structurii chimice pot fi evidenţiate următoarele grupe de medicamente hipertensive: prima – catecolaminele şi derivaţii lor (epinefrină, norepinefrină, fenilefrină, metoxamină, metaraminol); a doua – fenilalchilaminele (efedrină, mefentermină, amfetamină); a treia – polipeptidele (vasopresină, angiotensinamidă, glucagon etc.); a patra – derivaţii izotioureici (metilizotiuroniu, etilizotiuroniu etc.). Astfel, remediile presoare după structura chimică sunt destul de variate.

În această monografie sunt evidenţiate următoarele grupe de remedii hipertensive: adrenomimeticele, peptidele vasoactive, derivaţii izotioureici şi medicamentele din diverse grupe ce exercită acţiune hipertensivă, punându-se accent pe clasificarea lor în baza duratei acţiunii hipertensive (antihipotensive).

CAPITOLUL II
MEDICAMENTELE CU DURATĂ DE ACȚIUNE SCURTĂ

La medicamentele hipertensive (antihipotensive) cu durată de acțiune scurtă se atribuie așa adrenomimetice ca norepinefrină, dopamină, epinefrină și peptide vasoactive – angiotensinamidă, octapresină și porlizină.

2.1. Adrenomimetice

Cu excepția epinefrinei, toate aceste substanțe se injectează doar intravenos și acționează după o singură administrare timp de 10-15 minute. Din această cauză și datorită acțiunii hipertensive rapide și pronunțate, ele se administrează intravenos în perfuzie. Astfel, preparatele cu durată scurtă de acțiune pot fi utilizate preponderent în staționar.

Printre remediile hipertensive utilizate în clinică, AM până în prezent ocupă poziția dominantă. Conform datelor bibliografice (Babaev, 2005; Leone, 2004, 2008; Levy, 2011; Povoa, 2009), catecolaminele posedă o eficacitate terapeutică marcată în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute ce se dezvoltă în multiple tipuri de șoc. Proprietățile farmacologice ale AM sunt indicate în multiple lucrări, monografii speciale și articole de profil ale autorilor din toată lumea (Аничков С.В., 1974; Goodman, Gilman, 1974; Комиссаров И.В., 1976, 1979; Lefer, 1977, Martin și coaut., 1981). În acest capitol sunt expuse succint date ce reflectă influența AM asupra sistemului cardiovascular (în special asupra hemodinamicii și microcirculației) și proceselor metabolice, de asemenea sunt determinate indicațiile și contraindicațiile.

Înainte de caracterizarea AM în parte, ne vom opri asupra viziunii contemporane despre AR, fiindcă influența remediilor asupra unui tip de receptori determină proprietățile acestor preparate. În 1848 Ahlguist a înaintat ipoteza despre existența a două tipuri de receptori, care au fost numiți de către autor a-AR și b-AR. Această concepție a constituit fundamentul pentru sinteza și cercetarea substanțelor excitatoare și blocante selective ale a-AR și b-AR. Acțiunea predominantă asupra unui sau altui tip de receptori este determinată de preparat și de doza acestuia. De exemplu, adrenalina în doze foarte mici excită puternic b-AR și relativ slab acționează asupra a-AR. Cu mărirea dozei preparatului, încep să preleveze efectele legate de excitarea a-AR.

Conform datelor literaturii, funcția mediatoare în sinapsele adrenergice centrale și periferice pot fi îndeplinite de dopamină, noradrenalină și adrenalină. În prezent se deosebesc câteva tipuri de receptori postsinaptici situați în locurile terminațiunilor nervilor adrenergici. În afară de aceasta, sunt AR

presinaptici, care îndeplinesc funcția de reglare, influențând asupra eliberării mediatorului după principiul feedback pozitiv sau negativ (Бондаренко Т.Т., 1979). Mediatorii adrenergici au fost depistați atât în terminațiunile periferice postganglionare, cât și în SNC. Dar localizarea receptorilor indicați în SNC nu a fost determinată definitiv.

Cercetarea sinapselor adrenergice centrale în aspect metodic este destul de complicată și e net că mult mai multe date sunt referitor la localizarea și funcția AR periferici. În prezent se evidențiază următorii adrenoreceptori periferici: α_1-AR, α_2-AR; β_1-AR, β_2-AR, β_3-AR și dopaminoreceptori. Printre ultimii se deosebesc D1 și D2-receptori. La excitarea a-AR scade activitatea adenilatciclazei și crește eliberarea histaminei. La stimularea b-AR se denotă un efect invers – crește activitatea adenilatciclazei, iar eliberarea histaminei se micșorează.

Localizarea și densitatea AR periferici sunt specifice pentru diferite țesuturi și organe. Reacția sumară a unui sau altui organ și/sau a organismului în ansamblu depinde de densitatea, tipul, starea funcțională a AR și este în ultima instanță o mărime integrală.

La stimularea α_1-AR se denotă constricția vaselor cordului, pielii, mucoaselor, rinichilor, ficatului, mezenteronului. Circulația prin organele enumerate scade.

Ca rezultat al constricției venulelor, crește returul venos. Pe lângă aceasta, crește tonusul sfincterelor tractului gastrointestinal, a vezicii urinare, se contractă capsula splinei și mușchiul radial al irisului, se micșorează lumenul bronhiilor, crește tonusul miometrului. De rând cu mărirea funcției musculaturii netede, la stimularea α1-AR se denotă intensificarea glicogenolizei hepatice (Комиссаров И.В., 1979; Chelly, 1980; Premida, 1980).

La activarea α_2-AR are loc relaxarea mușchilor gastrici și intestinali. Stimularea α_2-AR presinaptici a nervilor adrenergici este insoțită de micșorarea eliberării noradrenalinei (Drew, 1979; Starke, 1980, 1981). Conform datelor lui Chelly și Chelly (1980), excitarea a-AR centrali este urmată predominant de efecte inhibitoare (sedare, hipotensiune, analgezie, micșorarea secreției ACTH, ADH și creșterea secreției STH).

Excitarea β_1-AR, localizați în cord, este însoțită de efecte inotrop, tonotrop, cronotrop și batmotrop pozitive. În urma schimbărilor indicate, crește Vs și brusc crește utilizarea O_2 de către miocard. De asemenea se observă relaxarea mușchilor netezi ai tractului gastrointestinal, intensificarea lipolizei. Ultima duce la mărirea în sânge a nivelului de acizi grași liberi și a glicerinei (Маркова И.В., Калиничева В.И., 1980; Martin și coaut., 1981).

Creșterea activității β2-AR duce la relaxarea mușchilor bronhiilor, mărirea lumenului bronhiilor, dilatarea vaselor coronariene și mezenteriale, la fel și a vaselor mușchilor scheletici și ale ficatului. Circulația în aceste organe se intensifică. Tonusul mușchilor uterini scade brusc și detrusorul se relaxează. Pe

lângă aceasta, creşte glicogenoliza în muşchi (Комиссаров И.В., 1976, 1979; Маркова И.В., Калиничева В.И., 1980; Martin şi coaut., 1981).

Stimularea receptorilor dopaminergici duce la dilatarea vaselor cordului şi rinichilor, de asemenea la creşterea forţei contracţiei musculare fără dereglări esenţiale ale ritmului şi frecvenţei contracţiilor cardiace.

După cum ne arată datele despre schimbarea funcţiei diferitor organe la excitarea diferitor AR, în calitate de substanţe hipertensive pot fi utilizate remediile medicamentoase ce stimulează preponderent sau numai α_1-AR. Remediile ce activează β_1-AR posedă efect cardiostimulator pronunţat. Proprietăţi similare sunt caracteristice pentru dopamină; spre deosebire de β_1-AM, această amină biogenă nu are acţiune pronunţată asupra frecvenţei contracţiilor cardiace şi excitabilităţii miocardului.

Mai jos este prezentată caracteristica farmacologică a AM hipertensive, ce influenţează preponderent asupra α_1-AR, şi sunt utilizate în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute. La aceste preparate se referă norepinefrina şi epinefrina. În legătură cu aceea că preparatul de elecţie pentru tratamentul şocului anafilactic este epinefrina, iar pentru această patologie este de asemenea caracteristică hipotensiunea arterială acută, s-a decis că este necesar de a aduce careva informaţii despre epinefrină, cu toate că ea activează atât a-AR, cât şi b-AR.

Norepinefrină

Norepinefrina are acţiune directă preponderent asupra α_1-AR şi α_2-AR, mult mai puţin acţionează asupra β_1-AR, cu excepţia AR cordului (Martin şi coaut., 1981). În doze mici (2 μg/kg/min), norepinefrina stimulează preponderent beta-adrenoreceptorii, iar în doze terapeutice obişnuite (>3 μg/kg/min), catecolamina stimulează alfa-adrenoreceptorii şi produce vasoconstricţie (107). După activitatea faţă de a-AR, noradrenalina cedează adrenalinei, şi în majoritatea cazurilor sunt necesare doze comparativ mari pentru a obţine efectul, corespunzător acestuia ce apare după administrarea adrenalinei. Asupra proceselor metabolice noradrenalina influenţează mult mai slab decât adrenalina.

Sub influenţa noradrenalinei, creşte atât presiunea sistolică, cât şi diastolică. Tensiunea pulsatilă de asemenea puţin se măreşte. Noradrenalina are acţiuni inotropă, tonotropă, cronotropă şi batmotropă pozitive datorită activării β_1-AR şi în mare măsură creşte utilizarea O_2 de către miocard. Preparatul posedă efect aritmogen pronunţat.

Minut-volumul circulaţiei sangvine (MVC) nu se modifică sau chiar poate puţin să se micşoreze (Sensenbach şi coaut., 1953; Tuckman, Finnerty, 1959). Ultimul fenomen parţial se explică prin micşorarea numărului contracţiilor cardiace, care apare datorită reflexelor compensatorii de provenienţă vagală.

Uneori, bradicardia reflectorie poate să nu se manifeste datorită acțiunii moderate cronotrop pozitive a norepinefrinei (Ellender, 2008; Nasraway, 2000).

Ca rezultat al stimulării β1-AR, lucrul cordului crește, de asemenea are loc creșterea în majoritatea teritoriilor vasculare a RPVG. Fluxul sangvin renal, cerebral, hepatic, în piele și în mucoase scade, fenomen explicat prin efectul vasoconstrictor, indus de activarea α1-AR (Martin și coaut., 1981). De regulă, fenomene similare se observă și în circulația sangvină a mușchilor scheletici, dar, în acest organ, după faza de micșorare urmează perioada de mărire a circulației sangvine. Micșorarea circulației cerebrale este urmată de scăderea utilizării O_2 de către creier (Михайлов В.В., 1975). Sub influența noradrenalinei, vasele mezenteriale se constrictă. Din cauza stimulării α1-AR, circulația prin vasele coronariene poate să se micșoreze, însă, datorită intensificării proceselor metabolice și creșterii presiunii diastolice în aortă, circulația prin vasele cordului se mărește. Astfel, în dependență de dominarea unui sau altui component, schimbarea circulației coronariene este o mărime integrală (Martin și coaut., 1981).

În legătură cu aceea că noradrenalina în mare măsură acționează asupra a-AR, spre deosebire de adrenalină, în doze mici ea nu duce la dilatarea vaselor și scăderea secundară a TA în prima fază de acțiune. Pe fundalul utilizării substanțelor ce blochează a-AR, efectele presoare ale noradrenaline se micșorează, dar nu se denaturează. Este necesar de accentuat că pentru prevenirea totală a efectului vasoconstrictor al noradrenalinei sunt necesare doze mari de a- adrenoblocante (a-AB). La utilizarea noradrenalinei, în urma vasocostricției postcapilare în patul microcirculator, cresc presiunea hidrostatică și fracția lichidă a sângelui neasociată cu proteinele penetrează în spațiul extracelular. Din această cauză VSC poate puțin să se micșoreze. La investigațiile electrocardiografice se înregistrează o bradicardie sinusală, legată de creșterea reflectorie a tonusului nervului vag. În anumite condiții, la utilizarea noradrenalinei pot apărea tahicardie și fibrilație ventriculare.

În procesele patologice, de exemplu în șoc, intensitatea efectului hipertensiv al noradrenalinei se schimbă (Храброва О.П. și coaut., 1970). E caracteristic că în acest caz preparatul este mai efectiv în stadiile precoce ale acestui proces patologic. Trebuie de subliniat că în aceste condiții noradrenalina potențează centralizarea circulației sangvine. În particular, îmbunătățind circulația cerebrală și mărind coeficientul de utilizare a O_2 de către creier, preparatul micșorează semnificativ circulația în alte organe (membre, ficat, rinichi), inducând astfel dezvoltarea hipoxiei în ele.

Efectul venoconstrictor pronunțat al noradrenalinei favorizează creșterea returului venos și creșterea presiunii în atriul drept, artera pulmonară și a presiunii capilare în circulația mică (Wilber, Brust, 1958). În caz de maladii cardiace, aceasta poate induce edem pulmonar (Eckstein, Abboud, 1962). Constricția va-

selor pulmonare în acest caz are un rol secundar. La administrarea subcutanată a norepinefrinei, vasele se contractă atât de rapid, încât apare anoxie tisulară cu manifestări necrotice. Pe lângă acestea, conform părerii lui Н.К. Митюнин și Ю.М. Селезнев (1962), infuziile prelungite ale noradrenalinei induc un spasm al vasa vasorum și ischemia pereților venoși, ca rezultat, are loc creșterea permeabilității vasculare și soluția de AM, penetrând în țesuturile adiacente, provoacă ischemia acestora, iar apoi și necroză. În experimentele asupra câinilor, la infuzia i/v prelungită a noradrenalinei Lister și coaut. (1963) au descoperit focare masive de destrucție, localizate în cord, stomac, diafragmă, intestine, vezica urinară și biliară.

După creșterea primară, TA treptat scade și atinge un nivel mai jos comparativ cu cel inițial. Fenomenul poate fi explicat prin aceea, că noradrenalina, influențând α_2-AR presinaptici prin mecanismul feedback negativ, induce scăderea eliberării mediatorului endogen. La infuzia i/v prelungită a noradrenalinei se poate dezvolta o stare specifică, ce amintește șocul hemoragic sau traumatic. S-a constatat, că la infuzarea soluției de noradrenalină timp de 30-60 min. cu viteza de 2-4 μg/kg/min. câinilor, la ei apare insuficiența cardiacă, care parțial este condiționată de hemoragii subendocardiale, multiple focare de necroză și degenerarea cardiomiocitelor (Szakacs, Mehlman, 1960; Guernsey, Connolly, 1963; Moss. și coaut., 1966). Astfel de alterații ale mușchiului cardiac pot fi depistate și în clinică în cazul prezenței la pacient a bolii ischemice a cordului (BIC) (Ferrans și coaut., 1964).

Atenția multor cercetători este atrasă de problema influenței noradrenalinei asupra microcirculației. Zweifach (1962) și Okrin (1967) au stabilit că sensibilitatea vaselor terminale la noradrenalină este invers proporțională cu diametrul lor. Ea se schimbă în ordinea următoare: sfinctere precapilare > metarteriole > arteriole precapilare > venule postcapilare. Analizând aceste date, trebuie de indicat, că un tablou asemănător s-a observat și la utilizarea adrenalinei.

Bergentz și coaut. (1960) au demonstrat că noradrenalina, administrată i/v, induce constricția arteriolelor, micșorarea vitezei circulației și stază sangvină în venule, diametrul cărora nu se modifică. În experimente asupra șobolanilor anesteziați, la determinarea vitezei de mișcare a elementelor figurante ale sângelui prin arteriole, capilare și venule, Bocconi și coaut. (1969) au arătat că noradrenalina, administrată i/v, brusc micșora viteza de mișcare a elementelor figurate ale sângelui până la oprirea circulației.

În experimentele efectuate de О.П. Храброва și И.Н. Ершова (1969) asupra șobolanilor s-a demonstrat că aplicarea noradrenalinei în diluție 1:100000 pe peritoneu în condiții obișnuite duce la constricția arteriolelor mezoapendixului și scăderea vitezei circulației cu apariția agregatelor eritrocitare în venule. Aceste modificări puțin se intensifică pe fundalul blocului ganglionar, provocat prin administrarea i/v a azametoniului. Sensibilitatea la noradrenalină a

arterelor mici şi a arteriolelor ale diferitor regiuni vasculare, în procesul de dezvoltare a şocului traumatic, se schimbă neuniform (Храброва О.П. şi coaut., 1970). De exemplu, reacţia arterelor mici şi arteriolelor peritoneului şi ficatului la preparat creştea, iar a vaselor din piamater – rămânea neschimbată.

După utilizarea îndelungată a preparatului poate apărea tahifilaxie, dar nu aşa de pronunţată ca la administrarea efedrinei. Aceasta poate fi explicată pe baza teoriilor contemporane despre rolul reglator al AR presimpatici. Utilizarea îndelungată a noradrenalinei, pe baza principiului de feed-back negativ, poate micşora esenţial eliberarea catecolaminelor endogene şi scădea reactivitatea peretelui vascular.

Datorită activării α_1-AR, nordrenalina poate induce creşterea tonusului sfincterelor tractului gastrointestinal, îngustarea lumenului bronhiilor, midriază activă, contracţia sfincterelor ureterelor şi a vezicii urinare. La femei apare efectul uterotonic. S-a observat de asemenea creşterea secreţiei salivare, bogate în fermenţi şi o creştere moderată a transpiraţiei. Pe baza stimulării a_2-AR scade motilitatea TGI. În urma intensificării lipolizei şi creşterii cantităţii de acizi graşi şi glicerină în sânge, creşte metabolismul bazal. În rezultatul excitării α-AR, scade secreţia insulinei şi creşte conţinutul de glicogen în ficat (Martin şi coaut., 1981).

Noradrenalina, ca şi adrenalina, nu este efectivă la administrarea enterală. Preparatul slab se reabsoarbe şi la administrarea subcutanată (s/c). După introducerea i/v, preparatul repede se inactivează în diverse ţesuturi, supunându-se oxidării şi metilării. Н.А. Темурьянец şi О.Г. Тишкин (1982) au demonstrat că NA, spre deosebire de A, în mare parte (20-40%) se inactivează în vasele pulmonare. Rolul principal aici îl deţin celulele endoteliale ale venulelor pulmonare, pre- şi postcapilarelor. Banaschak şi Bluth (1978) au demonstrat că norepinefrina exogenă se acumulează în eritrocitele umane. Autorii consideră că astfel, parţial, este anticipată oxidarea catecolaminei. Doar 4-16% din doza de preparat administrat se excretă neschimbat cu urina. Restul norepinefrinei exogene se conjugă cu acidul glucuronic sau se elimină sub formă de metaboliţi liberi. Cantităţi mari de catecolamine (până la 15 mg/zi) pot fi eliminate la bolnavii cu feocromocitom.

În pofida multiplelor dezavantaje ale preparatului, precum şi a existenţei lucrului experimental şi cercetărilor chimice, unde valoarea utilizării lui în hipotensii acute este pusă la îndoială, norepinefrina rămâne unul dintre remediile de bază în terapia stărilor cu scădere bruscă a PA. Pe fondalul teoriilor contemporane despre farmacologia norepinefrinei şi mecanismele patogenetice ale multor cu hipotensii acute, această catecolamină nu trebuie utilizată acolo unde nu este strict necesară. La indicarea ei se recurge în acele cazuri când hipotensiunea acută periclitează aprovizionarea cu sânge a organelor de importanţă vitală, ca encefalul şi cordul (de exemplu când TA scade mai mult de

80-90 mmHg). Trebuie de consemnat că îmbunătăţirea circulaţiei cardiace şi a encefalului, la utilizarea NA, e posibilă pe contul micşorării circulaţiei renale, hepatice, intestinale etc. De aceea nivelul optimal la utilizarea norepinefrinei trebuie să fie 90-100 mmHg. În acest caz alimentarea cordului şi a encefalului se face la nivel satisfăcător, nu are loc creşterea excesivă a sarcinii cordului şi nu atât de mult suferă de la spasm patul microcirculator al altor organe. Dacă până la dezvoltarea hipotensiei acute nivelul este mai sus de normă (boala hipertonică etc.) se recomandă de a mări TA până la 110-115 mmHg pentru a asigura perfuzia organelor de importanţă vitală şi restabilirea circulaţiei renale. După posibilitate, infuzia de norepinefrină trebuie să fie de 30-40 min. cu controlul regulat al TA.

În cazul utilizării îndelungate a remediilor antihipotensive, de folosit raţional concentraţii mai puţin efective a preparatului şi de a-l succeda cu vasopresori din alte grupe.

Pentru a atinge efectul optim trebuie restabilit VSC, de corectat echilibrul acido-bazic şi a insuficienţei glucocorticoizilor, fiindcă la aceste dereglări eficacitatea norepinefrinei brusc scade sau dispare complet.

Pentru infuzie, soluţia de norepinefrină hidrotartrat se pregăteşte conform calculului 4-8 mg (2-4 ml 0,2% fiole cu soluţie) într-un litru 5% soluţie de glucoză. Soluţia astfel pregătită se administrează doar i/v, în perfuzie, după cateterizarea venei brahiale, dar nu a membrelor inferioare. Viteza de administrare nu trebuie să depăşească 10-15 picături pe minut. De asemenea, permanent se controlează TA şi se stabilizează până la nivelul cifrelor subnormale, astfel are loc aprovizionarea perfuziei organelor vitale (encefal, cord), dar nu se perturbează circulaţia în organele cavităţii abdominale şi rinichi. Injectarea soluţiei de norepinefrină s/c sau i/m nu se administrează din cauza dezvoltării necrozei ţesuturilor adiacente.

La supradozarea preparatului, ce apare în urma infuziei rapide, pot apărea dereglări ale ritmului cardiac, insuficienţa ventriculului stâng, edem pulmonar, ictus cerebral, scăderea bruscă a funcţiei renale.

Norepinefrina hidrotartrat este incompatibilă cu un şir de preparate chimioterapice, mai ales cu antibioticele betalactame semisintetice (ampicilina, meticilina, cefalotin), tetraciclina, nitrofuranii şi sulfamidele.

Unii clinicieni admit posibilitatea utilizării norepinefrinei în practica clinică aproape exclusiv pentru tratamentul şocului septic (Hinshaw, 1996; Holmes, 2005), dat fiind dereglările umorale şi microcirculatorii specifice ale acestuia. Substanţa măreşte mai evident tensiunea arterială (Martin, 1993), comparativ cu alte medicamente vasopresoare, şi supravieţuirea pacienţilor (Martin, 2000), fiind considerată de unii cercetători ca medicament de elecţie pentru asigurarea suportului hemodinamic în şocul septic (Babaev, 2005; Dellinger, 2008; Hollenberg, 2004; Holmes, 2005; Kelllum, 2002; Morimatsu, 2004;

Rivers, 2001). Norepinefrina este un medicament de rezervă pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale cauzate de reacţiile anafilactice şi şocul neurogen. De asemenea, ar putea fi utilizată și în tratamentul stărilor patologice acompaniate de disfuncţia ventriculară (Marx, 2010; Steele, 2000).

Dificultăţile întâlnite la aprecierea raportului dintre acţiunile benefice şi detrimentale ale medicamentului au dus la apariţia unor puncte de vedere diametral opuse asupra posibilităţii utilizării lui într-un şir de procese patologice (şoc, hemoragii etc.).

Un şir de studii compară mortalitatea la utilizarea norepinefrinei în tratamentul hipotensiunii arteriale la pacienţii cu şoc septic (Albanese, 2005; Louzier, 2006; Levy, 1997; Marik, 1994; Martin, 1993; Mathur, 2007; Morelli, 2008, 2009; Patel, 2010; Ruokonen, 1993; Russel, 2008; Seguin, 2002, 2006), la pacienţi critici (De Backer, 2010; Myburgh, 2008), cu hipotensiune refractară după anestezie generală (Boccara, 2003) şi după intervenţii chirurgicale (Luckner, 2006) cu mortalitatea la utilizarea dopaminei, epinefrinei, terlipresinei, vasopresinei, fenilefrinei sau asocierilor norepinefrină plus terlipresină şi dopamină, norepinefrină plus vasopresină şi norepinefrină plus terlipresină. Utilizarea substanţelor vascoconstrictoare enumerate nu a determinat deosebiri semnificative în mortalitatea pacienţilor, comparativ cu utilizarea norepinefrinei. De asemenea, nu s-au determinat deosebiri în durata aflării pacientului în secţia de terapie intensivă, durata spitalizării, numărul de zile fără ventilare pulmonară asistată şi fără administrarea substanţelor vasopresoare (Havel, 2011). Totodată, rata mortalităţii la pacienţii cu şoc cardiogen, cărora li s-a administrat norepinefrină, este mai mică decât la cei cărora li s-a administrat dopamină (De Backer, 2010).

Utilizarea îndelungată a epinefrinei şi norepinefrinei în practica clinică a scos în vileag un şir de laturi negative în acţiunea lor. Astfel, administrarea îndelungată a norepinefrinei se soldează cu diminuarea eficacităţii sale şi sporirea mortalităţii pacienţilor (Hardaway, 1964). Administrarea excesiv de rapidă a catecolaminelor se poate complica cu dereglări de ritm cardiac, hemoragii cerebrale, insuficienţa ventriculului stâng, edem cerebral, diminuarea funcţiei renale (Moss, 1966). Norepinefrina şi epinefrina, datorită constricţiei pronunţate a vaselor arteriale şi venoase, sporesc spasmul vascular ce se dezvoltă spontan în şoc şi, consecutiv, micşorează perfuzia sangvină tisulară (Lefer, 1976). Ameliorarea hemodinamicii, determinată de creşterea temporară a tensiunii arteriale şi de îmbunătăţirea activităţii cardiace după administrarea medicamentelor vasopresoare în şoc şi în alte procese patologice, este însoţită adesea de dereglări grave microcirculatorii ale organelor de importanţă vitală, mai ales dacă acestea se utilizează fără restabilirea adecvată a VSC cu substituenţi de volum (Hollenberg, 2004).

Administrarea în perfuzie intravenoasă a norepinefrinei pacienților cu manifestări de șoc și hemoragie determină mărirea tonusului vascular cu centralizarea ulterioară a circulației sangvine și majorarea rezistenței vasculare periferice, accentuarea sechestrării sângelui, sludge și tendință de formare a microtrombilor în vasele mici, agravarea ischemiei tisulare cu dereglări consecutive metabolice locale și generalizate. În pofida faptului că TA sistemică este restabilită de către medicamentul vasoconstrictor, aceste dereglări pot deveni ireversibile. Astfel, după 1,5-2 ore de la debutul administrării norepinefrinei, în peretele intestinului, ficat, rinichi și suprarenale se determină focare de micronecroză. Concomitent, preparatul posedă și un efect aritmogen pronunțat, ce se manifestă prin tahicardie sinusală (în 6% cazuri), fibrilație atrială (11%), tahicardie ventriculară (1%) și fibrilație ventriculară (0,5%) (De Backer, 2010; Patel, 2010).

Dopamină

Dopamina – a treia catecolamină care a fost sintetizată încă în 1919. În tratamentul patogenetic al hipotensiunilor arteriale acute, un rol deosebit are predecesorul norepinefrinei – dopamina, care combină acțiunile dopaminomimetice, alfa- și beta-adrenomimetice mediate direct și indirect, fiind remarcabil faptul că acțiunea concretă depinde de doza utilizată. Acest preparat este un mediator independent în SNC, unde sunt receptori dopaminici specifici, diferiți de cei ai noradrenalinei (McDonald, 1976; Hemeret și coaut., 1978). De asemenea, se presupune că receptori sensibili la dopamină sunt prezenți în vasele renale, mezenteriale, coronare și cerebrale (Toda, 1978). Problema existenței a 2 tipuri de receptori dopaminici – excitatori și inhibitori – rămâne neelucidata (Galea și coaut., 1976; Meer, Loenen, 1980). Totuși Woodruff și coaut.(1977) nu au putut demonstra experimental această ipoteză. Dopamina are o acțiune triplă: α-, β- adrenenergică și dopaminergică.

Efectul depinde de doză. La o viteză mică de perfuzie (0.5–2 μg/kg/min.) dopamina stimulează D1 dopaminoreceptorii și determină vasodilatare renală, splanhnică, cerebrală și coronariană (Hoogenberg, 1998). Dat fiind că chiar la doze mici substanța stimulează moderat receptorii beta-adrenergici, se pot mări TAM și debitul cardiac. La viteza de perfuzie 5–10 μg/kg/min. stimulează preponderent beta1-adrenoreceptorii și mărește volumul sistolic, FCC și, consecutiv, debitul cardiac. La doze mai mari de 10 μg/kg/min., datorită conversiei dopaminei în noradrenalină, are loc inițial stimularea ambelor tipuri de adrenoreceptori, iar la majorarea ulterioară a vitezei de perfuzie predomină excitarea receptorilor alfa-adrenergici și se dezvoltă vasoconstricția pronunțată (Holmes, 2005).

Acţiunea specifică dopaminergică a dopaminei constă în dilatarea vaselor renale şi peritoneale, şi posibil, a arterelor coronare. Această acţiune a dopaminei se înlătură cu butirofenone şi nu se înlătură cu b-AB (Coustleau, 1977; Estanove şi coaut., 1981). Mecanismul efectelor periferice ale dopaminei e legat de acţiunea asupra sistemului adrenergic, activarea receptorilor specifici şi de proprietăţile anticolinergice (Baisset şi coaut., 1976). Dopamina administrată exogen nu are acţiune asupra receptorilor dopaminici din SNC, fiindcă nu trece BHE. Încă în 1910 Barger şi Dayle, în experimentele asupra pisicilor spinalizate, au determinat că această catecolamină are acţiune presoare şi activitatea sa este 1/35 din activitatea d- , 1- adrenalinei şi 1/50 - a d-, 1-N/A. Administrarea preparatului e însoţită de scăderea TA la pisici (Fritze şi coaut., 1968) şi la câini sub anestezie (Furukawa, 1976). Fenomene asemănătoare au fost semnalate şi la om. Efectul hipertensiv era pronunţat doar la injectarea preparatului în doze mari (Rubenson, 1971; Furukawa, 1976). Această acţiune se inhibă sau se denaturează pe fundalul acţiunii a-AB (Blackwel, Marley, 1967).

Acţiunea dopaminei asupra diferitor vase şi asupra cordului se deosebeşte semnificativ de acţiunea altor amine simpatomimetice (Furukawa şi coaut., 1976). Un rol important în acţiunea preparatului asupra sistemului cardiovascular îl au, probabil, prostaglandinele (Furukawa şi coaut., 1979). Dopamina acţionează esenţial asupra vaselor cerebrale, pulmonare, mezenteriale, coronare şi renale (Toda, 1978). În experimente asupra şobolanilor prin aplicarea dopaminei s-a observat o reacţie duală a arteriolelor leptomeningelui, în dependenţă de concentraţia preparatului. În diluţii slabe, dopamina favorizează dilatarea, iar în puternice - constricţia arteriolelor (Altura B.M. şi coaut., 1980). Conform datelor lui Von Essen şi coaut. (1980), dopamina în doze mici micşorează sau nu modifică circulaţia sanguină regională cerebrala la câini anesteziaţi. La administrarea dozelor medii ale preparatului se observă creşterea circulaţiei sangvine cerebrale, iar a celor mari - micşorarea ei. Blocarea α-AR şi a receptorilor serotoninici înlătura scăderea fluxului sanguin indus de dopamină. Antagoniştii dopaminei previn efectul de potenţare a ei asupra circulaţiei cerebrale. După părerea autorilor, îngustarea vaselor cerebrale la doze mici şi mari de dopamină se datorează activării α-AR şi a receptorilor serotoninici. Efectul vasodilatator al dopaminei asupra vaselor cerebrale e condiţionat de excitarea receptorilor dopaminici.

Conform datelor lui Mentzer şi coaut. (1976), la câinii anesteziaţi, dopamina, la infuzarea în artera lobului pulmonar, în timpul ventilării cu aer, creştea rezistenţa pulmonară. Fentolamina înlătură creşterea rezistentei vasculare pulmonare, indusa de dopamină. Probabil că efectul dopaminei asupra vaselor pulmonare se face prin α-AR.

În experimentele asupra fâşiilor arterelor mezenteriale ale câinilor, dopamina favoriza constricţia lor (Toda, 1978). Dacă fâşiile se prelucrau cu α-adrenoblocante, atunci adăugarea dopaminei ducea la relaxarea vaselor. Luând în consideraţie că acţiunea dilatatorare a dopaminei pe fondalul fenoxibenzaminei nu este legat cu efectul ei asupra receptorilor β-adrenergici şi histaminici ai vaselor şi cu mecanismele colinergice şi adenozinice, iar blocantul receptorilor dopaminici droperidolul micşorează efectul descris al dopaminei, autorul conchide că în pereţii vaselor mezenteriale există receptori dopaminici specifici.

După Kullmann şi coaut. (1979), dopamina, utilizată la pisici anesteziate, iniţial constricta arterele mezenteriale (acest efect se prevenea prin blocarea a α-AR), iar apoi apărea dilatarea lor de lungă durată. Efectul vasodilatator era micşorat de către antagonistul dopaminei haloperidol, ce demonstrează existenţa receptorilor specifici dopaminergici în vasele intestinului. Se presupune că receptorii sensibili la dopamină se localizează în vasele mucoasei şi submucoasei (Kullmann şi coaut., 1979).

Dopamina măreşte fluxul sangvin renal şi exercită acţiune benefică asupra circulaţiei sangvine renale, mai ales asupra circulaţiei în stratul cortical (McDonald şi coaut., 1964; Augustin şi coaut., 1980). Pe lângă aceasta, preparatul măreşte fluxul sangvin coronarian proporţional creşterii consumului oxigenului de către miocard. Utilizarea β-AB previne atât efectul inotrop pozitiv al dopaminei, cât şi creşterea fluxului sangvin coronarian (Brooks şi coaut., 1969). Posibil, vasodilatarea coronarienelor este secundară şi e provocată de creşterea consumului de oxigen de către muşchiul cardiac (Stephens şi coaut., 1979; Genth şi coaut., 1978).

Conform opiniei lui Toda (1978), care a efectuat analiza mecanismului de acţiune al dopaminei asupra vaselor cu ajutorul diferitor substanţe medicamentoase, în arterele renale, mezenteriale, coronariene şi cerebrale există receptori dopaminici specifici.

Acţiunea predominantă a dopaminei asupra majorităţii vaselor arteriale este efectul vasoconstrictor, determinat de influenţa catecolaminei asupra α-AR (Browne, Janoslinski, 1971; Schnelke şi coaut., 1971). Cum s-a menţionat, doar utilizarea dozelor mari de dopamină determină dominarea vasoconstricţiei asupra vasodilataţiei. Majoritatea autorilor presupun că dopamina are acţiune directă asupra α-AR (Farmer, 1966; Browne, Janoslinski, 1971; Hapke, 1976).

Necesită de menţionat, că efectul vasoconstrictor al acestei catecolamine se răsfrânge şi asupra venelor (Chimaraes, Osswald, 1969). În ceea ce priveşte influenţa asupra tonusului vaselor periferice, dopamina este un β-agonist (Schnelke şi coaut., 1971).

Componentul cardiac de acţiune al preparatului se manifestată prin efectul inotrop şi cronotrop pozitiv (McDonald, Goldberg, 1963; Wintroub şi coaut.,

1969; Genth, 1978). Creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace sub influenţa dopaminei este exprimată în măsură mai mică decât la utilizarea altor catecolamine în doze ce induc un efect inotrop echivalent (McDonald, Goldberg, 1963; Wintroub şi coaut., 1969). Mai mult decât atât, dopamina poate favoriza mărirea activităţii cardiace fără mărirea frecvenţei contracţiilor cardiace, în legătură cu ce printre remediile medicamentoase ce au efect inotrop pozitiv, ea este unul dintre preparatele de elecţie (Schroder, 1976; Мадаминов Г.Н., 1980). Conform opiniei lui Genth K.R. şi coaut. (1978), eficacitatea efectului inotrop a dopaminei cu mult depăşeşte acţiunea izoproterenolului.

E interesant de subliniat că în experimentele asupra câinilor, administrarea i/v a droperidolului potenţează acţiunea pozitivă a dopaminei asupra activităţii cordului, mai ales, intensifică considerabil sistola ventriculară, indusă de dopamină (Schenk şi coaut., 1980).

Se consideră că influenţa dopaminei asupra cordului e legată de acţiunea preparatului asupra β-AR miocardului. Dopamina are acţiune atât directă, cât şi indirecta asupra acestor receptori, şi se referea la catecolaminele cu tip mixt de acţiune (Tsai şi coaut., 1967; Kohli, 1969). Dopamina stimulează direct receptorii adrenergici. Indirect, ea cauzează eliberarea noradrenalinei de către terminaţiunile nervoase sau este transformată în norepinefrină (Ellender, 2008; Steele, 2000). Ca un AM indirect, această catecolamină previne recaptarea noradrenalinei de către terminaţiunile nervoase şi măreşte sinteza acesteia (Abe şi coaut 1976).

"Foarfecele" în privinţa efectului cronotrop şi inotrop al dopaminei se explică prin aceea, că preparatul în doze mici favorizează eliberarea noradrenalinei, care asigură creşterea frecvenţei contracţiilor cardiace, legată de acţiunea directă a substanţei (Tutle, 1971).

Caracterul schimbărilor hemodinamice sub influenţa dopaminei depinde de dozele utilizate. În experimentele asupra câinilor la introducerea dozelor mici a catecolaminei (infuzie cu viteza 10 μg/kg/min.) se observă mărirea debitului cardiac. Frecvenţa contracţiilor cardiace nu se modifică, rezistenta periferică vasculară generală de asemenea nu se schimbă sau se micşorează (Wintroub şi coaut., 1969; Мадаминов Г.Н., 1980). La doze mari ale preparatului, de rând cu mărirea TA medii, creşte RPVG şi apar dereglări hemodinamice, asemănătoare celora care se observă la administrarea norepinefrinei.

Administrând dopamină oamenilor sănătoşi cu viteza 2,8-11,6 μg/kg/min., McDonald (1964), Stephens şi coaut. (1979) au determinat mărirea indicelui cardiac, scăderea RPVG şi schimbări neesenţiale a frecvenţei contracţiilor cardiace şi a TA medii. Astfel de dereglări hemodinamice se deosebesc de cele ce apar la utilizarea altor catecolamine.

Spre deosebire de alte catecolamine, dopamina mărește fluxul sangvin renal și excreția Na^+ (McDonald și coaut., 1964). Mecanismul efectului natriuretic al preparatului nu este definitiv determinat. Acest fenomen poate fi legat cu acțiunea directă a dopaminei asupra tubilor renali sau poate fi secundar și favorizat de schimbările fluxului sangvin renal. Cum au demonstrat Davis și coaut. (1968) și McGiff, Burns (1967), natriureza în experimentele asupra câinilor anesteziați apare în pofida micșorării fluxului sangvin renal și a vitezei filtrației glomerulare. Davis și coaut. (1968) au ajuns la concluzia că dopamina acționează asupra tubilor contorți distali. Seelvy, Dirks (1967) presupun că catecolamina actionează la nivelul tubilor contorți proximali. Cu toate că în cazul natriurezei dopaminice fluxul sangvin renal și filtrația glomerulară nu se schimbă sau pot să se micșoreze, totuși în mecanismul de acțiune al acestei catecolamine nu pot fi excluse schimbările vasculare intrarenale (Carriere și coaut. 1971). Acțiunea specifică a dopaminei asupra activității cardiace, hemodinamicii sistemice și organice, a servit drept bază pentru studiul eficacității preparatului în șocul experimental, chirurgical, cardiogen, endotoxic și hemoragic (Carvalho și coaut., 1969; Lefer, Spath, 1977). În aceste experimente a fost demonstrat că în condițiile patologiei sus-numite dopamina mărește TA, minut-volumul circulator și fluxul sangvin renal.

În experimente pe câini cu șoc experimental (hemodinamic), provocat de ligaturarea arterei coronare stângi și introducerea i/v a hexametoniului, infuzia i/v de dopamină înregistra, în dependență de doza preparatului, micșorarea dereglărilor hemodinamice (Matrumura și coaut., 1980). Dopamina în condiții de șoc mărea returul venos, presiunea în vena cavă inferioară și diferența dintre tensiunea venoasă și end-diastolică în ventriculul stâng. Aceste efecte ale dopaminei, după cum subliniază autorii, posibil, erau determinate de activarea α-AR în sistemul venos, ce completează efectul inotrop pozitiv accentuat al preparatului, cu toate că mărirea fluxului sangvin coronarian sub influența dopaminei era, în esență, o consecință a creșterii necesității miocardului în oxigen. O oarecare importanță pentru efectul dat al preparatului o avea creșterea presiunii de perfuzie în vasele coronariene. În rezultat, dopamina îmbunătățea echilibrul oxigenic al miocardului în condițiile șocului circulator. Acțiunea benefică a preparatului a fost demonstrată de asemenea și în șocul experimental (Lansing și coaut., 1969; Lefer, Spath, 1977). Un șir de lucrări prezintă date despre acțiunea preparatului asupra voluntarilor sănătoși. La introducerea dopaminei i/v cu viteza 50 μg/kg/min. pe parcursul a 30 minute, preparatul mărea frecvența contracțiilor cardiace și TA sistemică (Foreoni și coaut., 1976). S-a observat micșorarea fluxului sanguin în mușchii și pielea membrelor inferioare. Autorii au subliniat că dopamina induce mărirea viscozității sângelui. Proprietatea dopaminei de a mări TA sistolică la voluntarii sănătoși a fost indicată de asemenea de Penzien și coaut. (1978). Autorii introduceau dopamină

i/v timp de 1,5 ore cu viteza 200-800 μg/min. De rând cu schimbările activității sistemului cardiovascular, la oamenii sănătoşi dopamina inducea creşterea concentrației acizilor liberi în sânge, mărirea conținutului de glucagon și insulină și micșorarea concentrației de prolactină (Lorenzi și coaut., 1979). Probabil, influența dopaminei asupra secreției glucagonului, insulinei și prolactinei este mediată dopaminergic, dar nu adrenergic.

După cum s-a menționat, influența dopaminei asupra sistemului cardiovascular se deosebește semnificativ de acțiunea altor amine simpatomimetice. În tab. 1 este prezentată caracteristica comparativă a acțiunii dopaminei și a altor AM asupra unor indici hemodinamici și cardiaci.

Datorită asocierii dintre acțiunile vasopresoare, cardiostimulatoare și abilitatea dopaminergică de a dilata vasele renale, dopamina este considerată de majoritatea reanimatologilor ca un bun preparat hipertensiv util pentru tratamentul diferitor forme de hipotensiune arterială acută. Mecanismul indirect de acțiune și variabilitatea dozo-dependentă a efectelor fac dificilă prognozarea efectelor hemodinamice ale dopaminei (Ellender, 2008).

McCannell și coaut. (1966) primii au cercetat dopamina în clinică în caz de hipotensiune și șoc, și au observat un efect pozitiv.

Administrarea dopaminei după restabilirea VSC cu substituenți de volum la pacienții critici mărește TAM, dar ei rămân hipotensivi. Creșterea TAM este o urmare a creșterii marcate a volumului sistolic, a creșterii moderate a FCC și puțin exprimate a RVP (De Backer, 2003; Marik, 1994).

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a adrenomimeticelor în doze comparabile
(după Виноградов В.М. și coaut., 1975)

Indicele	Epinefrină	Izoprenalină	Fenilefrină Metoxamină	Norepinefrină	Dopamină
Mărirea frecvenței contracțiilor cardiace	+++	++++	bradicardie reflectorie		
Efectul inotrop	+++	++++	0	++	+
Mărirea minut volumului circulator	++	+++	-	0+	0+
Tensiunea					
sistolică	++	+++	0+	++	++
diastolică	micșorare	micșorare	+++	+++	+
Rezistenta periferica vasculară generala	0-	--	++++	+++	+

Notă: (+) - modificarea indicelui în direcția măririi, (-) - modificarea indicelui în direcția scăderii, (0) – lipsa efectului.

La compararea acțiunii norepinefrinei, izoproterenolului și a dopaminei, la bolnavii în stare de șoc, cu dereglări moderate ale TA, s-a constatat că dopamina mărește TA, minut-volumul cardiac și diureză, și era mai efectiv decât celelalte două preparate (Gunnar și coaut., 1968; Talley și coaut., 1960). Fevrier și coaut. (1970) utilizau cu succes dopamina la pacienți cu șoc sau oligurie de diferită etiologie.

Kikis și coaut. (1977) relatează despre utilizarea dopaminei la bolnavi cu șoc cardiogen. Dopamina mărea TA medie și micșora tensiunea diastolică în artera pulmonară, cu mărirea concomitentă moderată a indicelui cardiac și a volumului sistolic. Rezultate pozitive la utilizarea dopaminei în caz de șoc cardiogen au fost obținute de Sabin și coaut. (1976), Johnson și coaut. (1977), Sicart și coaut. (1978). Acești autori indică faptul că dopamina, la utilizarea izolată sau în asociere cu alte preparate (vasopresori, nitroglicerină, glicozide cardiace), este preparatul de elecție în terapia medicamentoasă a șocului cardiogen cu considerarea dereglărilor hemodinamice prezente.

Caracterizarea comparativă a influenței substanțelor adrenergice, utilizate în tratamentul șocului cardiogen, este prezentată în tab. 2.

Tabelul 2

Caracteristica comparativă a norepinefrinei, izoproterenolului și a dopaminei în tratamentul șocului cardiogen (după Zoeb și coaut., 1973)

Preparatul, concentrația și viteza de infuzie	Dereglările hemodinamicii				Efectele adverse
	Tensiunea arterială medie	Frecvența contracțiilor cardiace	Volumul sistolic	Rezistența periferică vasculară generală	
Noradrenalină, 16 mg în 1000 ml 14-16 µg/min	++	+-	+-	+	O vasoconstricție accentuată și micșorarea volumului sistolic la tensiunea arterială de 80 mm/Hg
Izoproterenol 4 mg în 1000 ml 1-6 µg/min	+-	++	++	-	Aritmii și tahicardii paroxistice, micșorarea corelației dintre perfuzia coronară și necesitatea miocardului în
Dopamină 800 mg în 1000 ml 200-800 µg/min	+	+	+	+-	Ca și pentru izoproterenol, dar mai puțin accentuate.

Notă: (+) - modificarea indicelui în direcția măririi, (-) - modificarea indicelui în direcția scăderii, (0) – lipsa efectului.

Kenug și coaut. (1980), cercetând influența utilizării combinate a dopaminei (4-15 µg/kg/min.) și nitroprusiatului sodic (0,5-1,6 µg/kg/min.) asupra bolnavilor cu infarct acut de miocard, complicat cu insuficiență cardiacă pronunțată și hipotensiune, consideră că, în pofida efectului benefic imediat asupra hemodinamicii la bolnavii cu infarct miocardic acut, complicat cu șoc cardiogen, această terapie nu îmbunătățește supraviețuirea acestor bolnavi, din cauza rezervelor extrem de limitate ale miocardului.

Ruiz și coaut. (1979), în baza rezultatelor cercetărilor utilizării dopaminei (0,1-5 mg/min.) timp de 4 ore la bolnavii cu șoc hemodinamic de diversă etiologie, presupun că eficacitatea preparatului referitor la supraviețuirea bolnavilor cu șoc hemodinamic, poate fi prezisă prin schimbarea temperaturii degetelor de la picioare sau după valorile nivelului inițial al lactatului din sânge. La bolnavii cu șoc exprimat, la care dereglarea progresivă a perfuziei duce la dominarea metabolismului anaerob și, în consecință, la creșterea de lactat în sânge, dopamina nu exercită acțiune benefică asupra perfuziei periferice și nu favorizează creșterea supraviețuirii bolnavilor.

Wilson și coaut. (1976) introduceau bolnavilor cu șoc septic, deseori asociat cu insuficientă respiratorie, infuzie i/v de dopamină cu viteza 2-55 µg/min. Rezultatele optimale au fost obținute la viteza de infuzare a preparatului egală cu 18 µg/min. Catecolamina favoriza creșterea TA medii cu mărirea paralelă a indicelui cardiac și a rezistenței periferice vasculare generale. Frecvența pulsului, tensiunea venoasă centrală, tensiunea în artera pulmonară și capilarele pulmonare la infuzarea dopaminei s-au modificat nesemnificativ. Rezistența arterelor circulației mici sub influența preparatului se micșora, lucrul ventriculului drept și stâng creștea. Deci, în cazul șocului septic, dopamina avea o acțiune de normalizare asupra TA și hemodinamicii, fără a schimba esențial funcția plămânilor. Bourdais și coaut. (1978), analizând avantajele dopaminei în șocul toxico-infecțios comparativ cu alte medicamente stimulatoare cardiovasculare (o accelerare moderată a ritmului, lipsa dereglărilor de ritm, efect diuretic, micșorarea consumului O_2 de către miocard), au constatat că pentru o terapie efectivă cu acest preparat este necesară dozarea exactă cu ajutorul pompei de perfuzie intravenoasă, corectarea hipovolemiei, hipoxiei și acidozei metabolice. După părerea lui Regnier și coaut. (1979), dopamina este preparatul de elecție în caz de șoc septic cu disfuncție a miocardului.

Conform datelor din literatură, preparatul poate fi utilizat și în practica pediatrică (Leitner și coaut., 1980; Lang și coaut., 1980).

Bucker, Stouer și coaut. (1977) indică asupra posibilității de utilizare a dopaminei pentru tratamentul insuficienței cardiace. Preparatul stimulează

β-AR cordului, exercită acțiune inotropă pozitivă exprimată și cronotropă pozitivă moderată, micșorând concomitent tonusul vaselor renale. La dezavantajele preparatului autorii referă posibilitatea acestuia de a mări necesitatea miocardului în oxigen, provocarea aritmiilor și incomoditatea utilizării (perfuzie intravenoasă). Augustin și coaut. (1978) au demonstrat că infuzia i/v de dopamină cu viteza 4-8 μg/kg/min. pacienților cu manifestări de insuficiență cardiacă, favoriza mărirea frecvenței pulsului, micșorarea moderată a TA medii, a tensiunii în artera pulmonară, creșterea tensiunii în capilarele pulmonare și atriul drept, creșterea MVC, micșorarea RPVG în circulația mare și mică. La infuzia dopaminei cu viteza 8μg/kg/min. creștea fluxul sangvin renal și filtrația glomerulară, diureza și excreția Na^+.

Conform datelor literaturii, dopamina se consideră un preparat efectiv pentru tratamentul bolnavilor cu insuficiență cardiacă, provocată de intervențiile chirurgicale pe cord deschis (Franke și coaut., 1979; Chamberlain și coaut., 1980).

Gheceva O. (2010) a cercetat efectele vasoprasorii ale dopaminei la 50 pacienți cu hipotensiune arterială de diferită geneză, aflați în stare critică. La administrarea intravenoasă în perfuzie a dopaminei în doza de 10-15 μg/kg s-a determinat mărirea treptată a tensiunii arteriale sistolice, diastolice și a celei medii la toate etapele de cercetare (fig. 1).

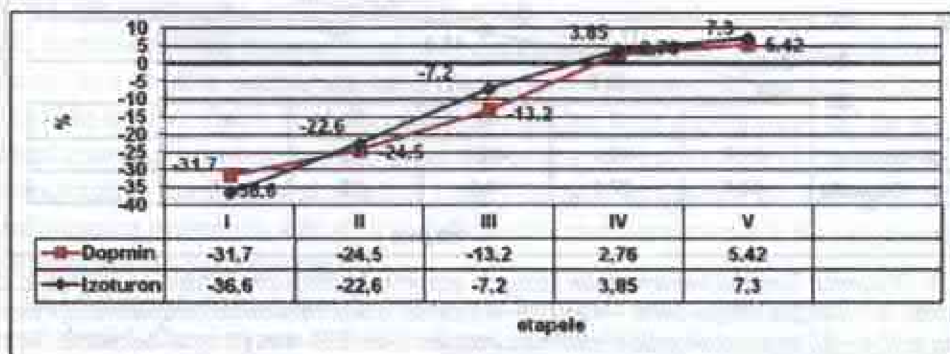


Fig. 1. *Dinamica presiunii arteriale medii la etapele de cercetare. Etapa I – inițial, la depistarea stării de șoc, etapa a II-a – după 15 minute de la administrarea terapiei vasopresorii, etapa a III-a – 45 min., etapa a IV-a – 90 min., etapa a V-a – 120 min.* (După Gheceva O., 2010)

Tensiunea arterială s-a mărit atât ca urmare a măririi MVC, cât și a RPVG. Se remarcă că frecvența contracțiilor cardiace, deși s-a micșorat nesemnificativ comparativ cu valorile inițiale, a rămas mărită cu 37,7-35-15 % comparativ cu lotul convențional sănătos (fig. 2). În același timp s-a determinat mărirea volumului de ejecție, a indicelui de ejecție și a celui cardiac.

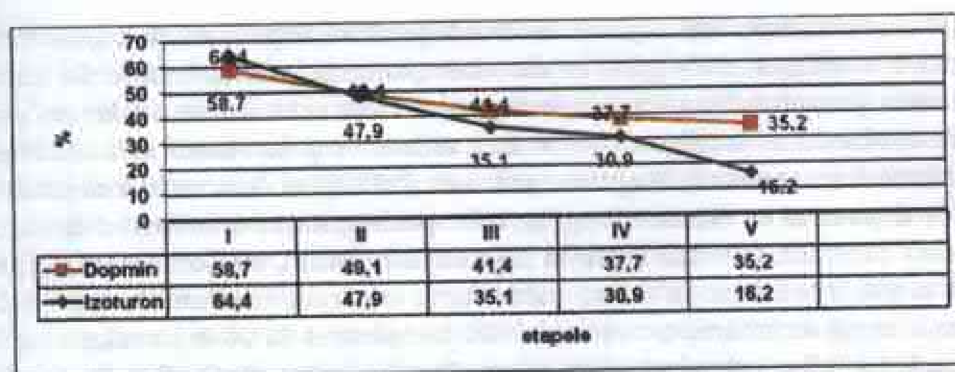


Fig. 2. *Dinamica frecvenței contracțiilor cardiace la etapele de cercetare. Etapa I – inițial, la depistarea stării de șoc, etapa a II-a – după 15 minute de la administrarea terapiei vasopresorii, etapa a III-a – 45 min., etapa a IV-a – 90 min., etapa a V-a – 120 min.* (După Gheceva O., 2010)

Sub influența dopaminei la pacienții critici se mărește și lucrul ventriculului stâng (fig. 3). Acest fenomen este însoțit de mărirea semnificativă a necesității miocardului în oxigen la 90-120 min. de la inițierea administrării dopaminei (fig. 4).

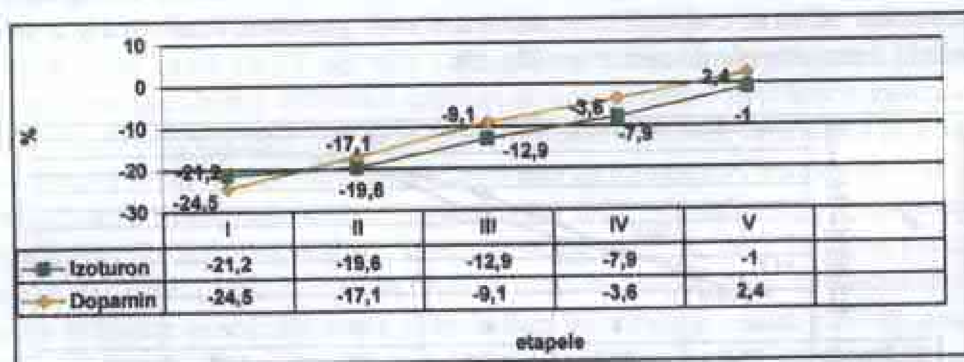


Fig. 3. *Dinamica lucrului ventriculului stâng la etapele de cercetare. Etapa I – inițial, la depistarea stării de șoc, etapa a II-a – după 15 minute de la administrarea terapiei vasopresorii, etapa a III-a – 45 min., etapa a IV-a – 90 min., etapa a V-a – 120 min.* (După Gheceva O., 2010)

Analizând evoluția nivelului saturației Hb în oxigen la utilizarea dopaminei pentru tratamentul pacienților cu hipotensiune arterială de diferită geneză, Gheceva O. (2010) a determinat că acesta se mărește treptat, atingând nivelul valorilor optimale fiziologice la 2 ore de la debutul administrării preparatului. Concomitent, autoarea subliniază că terapia vasopresorie cu dopamină, administrată la bolnavi cu sindrom hipotensiv în stări de șoc, nu diminuează numărul de cazuri cu devieri ale echilibrului acido-bazic.

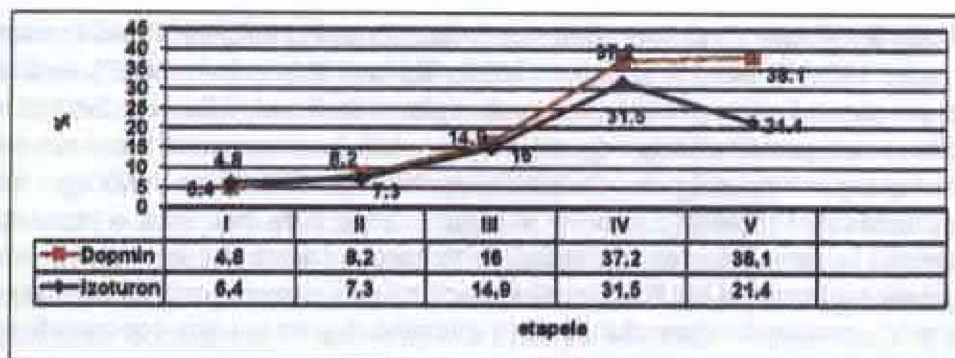


Fig. 4. *Dinamica necesității miocardului în oxigen la etapele de cercetare. Etapa I – inițial, la depistarea stării de șoc, etapa a II-a – după 15 minute de la administrarea terapiei vasopresorii, etapa a III-a – 45 min., etapa a IV-a – 90 min., etapa a V-a – 120 min.* (După Gheceva O., 2010)

Indicații pentru utilizarea dopaminei, după cum arată Coustleau (1978), Мадаминов Г.Н. (1980), Estanove și coaut. (1981), sunt insuficiența cardiacă gravă, refractară la tratament, șocul (cardiogen, hipovolemic, endotoxic) și alte sindroame, determinate de scăderea temporară a minut-volumului circulator, de asemenea ciroza ficatului, insuficiența renală acută, epuizarea depourilor de catecolamine după intervenții chirurgicale pe cord. Dopamina este recomandată ca remediu de elecție în tratamentul șocului septic (Dellinger, 2008). De asemenea, este utilizată în stările patologice care necesită mărirea FCC, contractilității miocardului și rezistenței vasculare. De sine stătător sau în asociere cu alte preparate medicamentoase (vasopresoare, nitroglicerină, glicozide tonicardiace, fentolamină), dopamina este medicamentul de elecție în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute din cadrul șocului hipovolemic (hemoragic), cardiogen și al altor tipuri de șoc, în funcție de dereglările hemodinamice existente, cât și al insuficienței cardiace cauzate de intervențiile chirurgicale pe cord deschis.

La utilizarea dopaminei în terapia stărilor de șoc uneori apar reacții adverse. Astfel, Cia și coaut. (1980) relatează că infuzia i/v a dopaminei, cu doza incipientă 15-20 µg/kg/min., bolnavilor cu șoc pentru înlăturarea dereglărilor hemodinamice a fost însoțită de efecte adverse nedorite (aritmii, dureri precordiale, criză hipertensivă și cianoză). Alte efecte adverse care limitează utilizarea preparatului în clinică sunt tahiaritmiile (MacGregor, 2000). Se remarcă faptul că dopamina poate provoca tahiaritmii mult mai frecvent decât alte medicamente vasoconstrictoare (Havel, 2011; Vasu, 2012). Astfel, la administrarea dopaminei în 25% cazuri se dezvoltă tahicardie sinusală, în 21% – fibrilație atrială, în 2,4% – tahicardie ventriculară, în 1,2% – fibrilație ventriculară (De Backer, 2003; Patel, 2010). Dopamina poate provoca aritmii ventriculare pe

fundalul anesteziei cu ciclopropan şi halotan (Katz şi coaut., 1967; Baldassarre şi coaut., 1976; Şandru S. şi coaut., 2013; Ghicavîi V. şi coaut., 2012). În doze mari preparatul poate provoca singur dereglările indicate (Allwood, 1964). Dopamina poate provoca accese de angină pectorală. La micşorarea dozei efectele adverse dispar. Această catecolamină nu trebuie combinată cu inhibitorii monoaminoxidazei (MAO) (Estanove şi coaut. 1981). Este necesară o precauţie deosebită la determinarea regimului de dozare a dopaminei la pacienţii care au primit inhibitori ai MAO. Datorită capacităţii de a provoca aritmii cardiace şi de a mări consumul oxigenului de către miocard, dopamina este contraindicată pacienţilor cu ischemie cardiacă (Şandru S., 2013).

Dopamina poate provoca leziuni ischemice pronunţate (Guerin, 2005; Kellum, 2001). Este discutabilă şi acţiunea renoprotectoare a dopaminei (Kellum, 2001). Unii cercetători consideră că substanţa nu posedă astfel de acţiune (Holmes, 2003).

Unele ipoteze presupun posibilitatea dezvoltării imunosupresiei la utilizarea dopaminei, ceea ce ar avea o acţiune nefastă asupra evoluţiei şocului (Van den Berge, 1996). Utilizarea dopaminei în tratamentul şocului se asociază cu o rată înaltă a mortalităţii pacienţilor (Sakr, 2006). Un alt studiu compară mortalitatea la utilizarea dopaminei şi norepinefrinei în tratamentul pacienţilor critici cu hipotensiune arterială acută, cauzată preponderent de şocul septic. Cercetătorii concluzionează că la utilizarea dopaminei mortalitatea este mai mare decât la utilizarea norepinefrinei pe parcursul a 28 zile de internare a pacienţilor (Vasu, 2012).

Într-un şir de lucrări este cercetată farmacocinetica dopaminei. La infuzia preparatului radioactiv în artera renală la câine, ea activ se elimină de către tubii renali în urină, iar aproximativ 50% dopamina se conjugă cu proteinele plasmei sangvine. Clearance-ul ei renal era în aceleaşi limite ca şi a paraaminohipuratului (Rennick, 1968). Ca urmare a eliminării rapide, preparatul nu cumulează în organism chiar şi la infuzii îndelungate. La om dopamina de asemenea se metabolizează rapid şi se elimină cu urina. La infuzia dopaminei marcată cu carbon radioactiv la om, 39% din doza (9% sub forma de dopamină) se elimină cu urina timp de 4 h după infuzie, 88% - timp de 24 h şi 97% (5% din doza sub formă de dopamină) în limita de 120 h (Goodall şi coaut. 1978). Metabolismul dopaminei în organism trece pe două căi: transformarea preparatului în noradrenalină (aproximativ 25%) şi ulterior – în acid vanilmandelic şi la inactivarea dopaminei de către enzime. Aproape 75% se elimină sub formă de dopamină şi metaboliţi ai ei (acid homovanilic, acid 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic).

Dopamina se administrează intravenos în perfuzie. Înainte de administrare, preparatul se dizolvă în soluţie fiziologică sau soluţie glucoză 5%. În legătură

cu activitatea înaltă a preparatului și sensibilitatea individuală mărită, inițial dopamina se administrează cu viteza de 1-2 μg/kg/min. Viteza infuziei se mărește până la obținerea efectului scontat, apoi se trece la doza de menținere, care, de obicei, nu este mai mare de 20 μg/kg/min. Dopamina în doză de 50 mg, dizolvată în 250 ml sol. izotonică NaCl sau glucoză 5%, se introduce i/v mai întâi în perfuzie câte 175 μg/min. pe min. (18 picături pe min.), treptat mărind doza la 300 μg/min. (30 pic. pe min.). La infuzie i/v cantitatea necesară de preparat oscilează în limitele de la 50 până 1000 μg/min. Administrarea dopaminei se întrerupe la apariția efectelor adverse sau în cazul absenței reacției pozitive la administrarea preparatului. Soluțiile de dopamină se păstrează în mediu slab acid (pH=6,85 și mai mic) până la 48 h. În mediu bazic dopamina se inactivează. Caracteristica farmacologică a dopaminei ca preparat antihipotensiv este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3

Caracteristica farmacologică a dopaminei ca preparat antihipotensiv
(după V. Ghicavîi și coaut., 2012)

Indicațiile	- hipotensiune arterială acută (inclusiv cu pericol de insuficiență renală); - șocuri de diferită geneză: cardiogen, traumatic, hipovolemic, postoperator, anafilactic, toxico-infecțios etc. (cu oligurie și rezistență vasculară periferică diminuată sau normală); - forme separate de insuficiență cardiacă congestivă (în asociere cu glicozide cardiace, diuretice, vasodilatatoare etc.); - insuficiența cardiacă în cardiochirurgie; - forme grave de edem pulmonar acut, rezistente la tratamentul obișnuit.
Regimul de dozare	- se administrează intravenos, prin perfuzie, în dependență de situația clinică; - preparatul, în funcție de concentrația necesară, se dizolvă în 250 ml 5% glucoză (0,5% - 5 ml) sau 500-1000 ml (4% - 5 ml); - viteza de perfuzie depinde de concentrația soluției: 0,5 mg/kg/min. - 0,3 ml/min. soluția 0,5% și 0,15 ml/min. – 4%; 1 mg/kg/min. - 0,6 ml/min. și 0,3 ml/min. respectiv; 2 mg/kg/min. - 1,2 ml/min. și 0,6 ml/min.; 5 mg/kg/min. - 3 ml/min. și 1,5 ml/min.; 10 mg/kg/min. - 6 ml/min. și 3 ml/min.; 15 mg/kg/min. - 9 ml/ min. și 4,5 ml/min.
Farmacocinetica	- se metabolizează în ficat, rinichi, plasmă sub acțiunea MAO și KOMT în metaboliți neactivi; - circa 24% în terminațiunile nervoase trece în noradrenalină.

Contraindicațiile și precauțiile	- feocromocitom; - tahiaritmii; - infarct miocardic; - ateroscleroză; - hipertensiune arterială; - arterite, sindrom Raynoud; - hipertiroidism; - hipertensiune portală; - insuficiență respiratorie acută; - anestezia cu halotan, ciclopropan.
Reacțiile adverse	- tahicardie, aritmii, palpitații cardiace; - dureri precordiale; - hipertensiune arterială; - anxietate, cefalee; - greață, vomă; - acutizarea dereglărilor vasculare periferice.

Epinefrină

Epinefrina (adrenalina) – unul dintre cele mai potente preparate hipertensive. Ca regulă, la utilizarea acestui preparat tensiunea sistolică se mărește mai mult decât cea diastolică. După mărire, TA devine mai joasă decât nivelul inițial, iar apoi revine la valorile normale. Tahifilaxia față de epinefrină nu se dezvoltă.

Acțiunea preparatului asupra sistemului cardiovascular se determină, în esență, prin suma algebrică a efectelor, ce apar în rezultatul acțiunii preparatului asupra a- și b-AR. Pe baza activării α_1-AR începe prima fază de creștere a TA, iar datorita acțiunii asupra β_2-AR se observă dilatarea vaselor și începe a doua fază de postacțiune, în timpul căreia TA scade. În mecanismul acțiunii hipertensive a epinefrinei un rol important îl joacă mărirea forței de contracție și frecvenței contracțiilor cardiace. Aceste efecte sunt legate de excitarea β_1-AR cordului. La acțiunea epinefrinei asupra sistemului cardiovascular o importanță decisivă o are constricția arteriolelor multor regiuni vasculare, mai ales ale pielii, mucoaselor și ale organelor cavității abdominale. Bradicardia, ce apărea în experimentele asupra animalelor, se previne prin secționarea nervilor vagi sau administrarea atropinei. Prin urmare, micșorarea frecvenței pulsului este de natură reflectorie și e legată de mărirea compensatorie a tonusului vagal ca răspuns la mărirea TA. În experimente pe animale, epinefrina în doze mici micșorează TA, ceea ce se explică prin sensibilitatea mărită pentru ea a β_2-AR. Densitatea acestora este mare în vasele musculare și hepatice.

La administrarea epinefrinei în doze de 2-10 µg/min. predomină stimularea beta-adrenoreceptorilor (Di Giantomasso, 2005; Zaritsky, 1983). Activarea

$beta_1$-adrenoreceptorilor determină creşterea FCC şi a volumului bătaie, cu mărirea consecutivă a debitului cardiac şi a consumului de oxigen (Ellender, 2008). În aceste doze, preparatul stimulează $beta_2$-adrenoreceptorii muşchilor netezi ai arteriolelor muşchilor striați şi determină vasodilatare, care înlătură, într-o oarecare măsură, vasoconstricția determinată de stimularea alfa-adrenoreceptorilor. Rezultatul final al stimulării predominante a beta-adrenoreceptorilor sunt mărirea debitului cardiac, micşorarea rezistenței vasculare sistemice şi acțiunea variată asupra tensiunii arteriale medii (Di Giantomasso, 2005; Zaritsky, 1983). La doze mai mari de 10 µg/min., epinefrina cauzează vasoconstricție generalizată și creșterea tensiunii arteriale medii, determinată de sporirea rezistenței vasculare periferice (Di Giantomasso, 2005). Epinefrina poate cauza vasoconstricție şi prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ca urmare a stimulării receptorilor beta1 din aparatul juxtaglomerular.

O caracterizare destul de detaliată a efectelor hemodinamice ale epinefrinei în experimente a dat-o Мадаминов Г.Н. (1980). El a confirmat rezultatele diferitor autori despre efectele pronunțate cronotrop şi inotrop pozitive ale preparatului. Sub acțiunea epinefrinei considerabil se măresc indicele cardiac, volumul sistolic (VS), frecvența contracțiilor cardiace, lucrul ventriculului stâng, TA medie şi tensiunea medie în artera pulmonară, iar RPVG se micşorează. Preparatul scurtează faza contracției izometrice, faza de ejecție şi sistola mecanică. Efectul cronotrop pozitiv uneori este însoțit de extrasistole ventriculare şi mărirea consumului O_2 de către miocard. În clinică la administrarea s/c a epinefrinei absorbția are loc foarte încet din cauza spasmului local al vaselor țesutului adipos subcutanat. Concomitent, tensiunea sistolică crește, iar cea diastolică scade. RPVG scade, fenomen explicat prin excitarea β_2-AR vaselor muşchilor scheletali. Deoarece la utilizarea clinică a epinefrinei TA se măreşte moderat, reflexele compensatorii, ce se realizează prin nervul vag, nu previn acțiunea directă a preparatului asupra cordului. Frecvența contracțiilor cardiace, VS, minut-volumul circulator și lucrul ventriculului stâng se măresc considerabil (Goldenberg şi coaut., 1950; Barcroft și coaut., 1951). Acest fenomen este favorizat şi de mărirea returului venos. Ultimul e condiționat de efectul venoconstrictor pronunțat al preparatului, care este mult mai pronunțat decât la norepinefrină (Zaimis, 1968). Acțiunea epinefrinei asupra tonusului venelor s-a înregistrat și în cercetările asupra voluntarilor, fiind remarcabil că acțiunea asupra tonusului venos se manifestă mai rapid decât asupra celui arterial. Mărirea frecvenței contracțiilor cardiace, observată la utilizarea epinefrinei, se explică prin acțiunea directă a preparatului asupra nodului sinoatrial. Mărirea minut-volumului circulator nu este doar un rezultat al tahicardiei, deoarece, pe lângă aceasta, preparatul măreşte considerabil puterea contracțiilor cardiace.

La utilizarea epinefrinei tensiunea în atriul drept se mărește, presiunea venoasa de asemenea se mărește (Eckstein și coaut. 1957). Necesită de menționat că în acest caz se mărește tensiunea în vasele pulmonare. În mărirea tensiunii în circuitul mic un rol important îl are redistribuirea sângelui circulației pulmonare atât în artere, cât și în vene. Supradozarea epinefrinei poate fi însoțită de decesul pacientului în urma dezvoltării edemului pulmonar. Mecanismul acestuia este destul de complicat, dar un mare rol în geneza lui îl are mărirea bruscă a presiunii de filtrare în capilarele pulmonare.

Cu toate că epinefrina are acțiune directă venoconstrictoare asupra vaselor pulmonare, mărirea tensiunii în ele la om se explică prin mecanisme secundare, în parte, prin mărirea presiunii în atriul stâng (Goodman, Gilman, 1974).

Se cunoaște că epinefrina, în dependență de doză, starea și localizarea vaselor, poate provoca dilatarea sau constricția lor. Dar, în general, în organism predomină efectele vasodilatatoare și mărirea tensiunii sistolice este favorizată de intensificarea lucrului cordului. În legătură cu aceasta, RPVG și tensiunea diastolică sau nu se modifică, sau se măresc puțin. Acțiunea epinefrinei asupra vaselor se manifestă în general asupra arteriolelor mici și sfincterelor precapilare, cu toate că preparatul în careva măsură acționează și asupra venelor și arterelor mari. Efectul venoconstrictor a fost demonstrat în studiile făcute asupra oamenilor cu tensiune normală și în condiții de hipotensiune (Page și coaut., 1955; Eckstein și coaut., 1957). Vasele diferitor regiuni reacționează diferit la epinefrină: vasele pielii, ale mucoaselor și cele renale se constrictă, în același timp, vasele mușchilor scheletali se dilată. În timpul cercetărilor în clinică a fost demonstrat că sub influența preparatului circulația în vasele scheletale se mărește, iar în vasele pielii și mucoaselor se micșorează. Mai mult, se micșorează fluxul sangvin renal (Smythe și coaut., 1952), iar cel coronarian (Corday și coaut., 1959), cerebral și hepatic (King și coaut., 1952; Sensenbach și coaut., 1953) se măresc.

Dar în ultimii ani, datorită perfecționării metodelor, a fost depistată micșorarea fluxului sangvin cerebral sub influența epinefrinei, deși în doze mici preparatul uneori induce o vasodilatare activă a vaselor creierului (Гаевый М.Д., 1980).

Epinefrina exercită o influență destul de pronunțată asupra tonusului vaselor terminale. Mulți cercetători în domeniul microcirculației (Zweifach, 1961, 1962; Peterson, 1962; Orkin, 1967) au demonstrat că sensibilitatea microvaselor la epinefrină este invers proporțională diametrului lor și se schimbă în felul următor: sfinctere precapilare > metarteriole > arteriole precapilare > venule postcapilare.

Bergentz și coaut. (1960) au constatat că epinefrina, administrată i/v în doza de 10-30 μg/kg, inducea o constricție exprimată totală a vaselor precapilare ale peritoneului șobolanilor, micșora viteza circulației și ducea la staza sangvină în venule, cu toate că diametrul acestora nu se schimba.

О.П. Храброва (1969) a demonstrat o mărire bruscă a tonusului vaselor rezistive (arterelor mici, arteriolelor și metarteriolelor) cu micșorarea vitezei

fluxului sangvin în vasele mezoapendicelui șobolanilor la aplicarea epinefrinei în diluția 1:100000. Aceste fenomene au fost observate atât în condiții obișnuite, cât și în diferite perioade ale șocului traumatic.

Dacă opiniile diferitor cercetători despre acțiunea epinefrinei asupra microvaselor mezoapendicelui coincid, atunci despre acțiunea ei asupra vaselor terminale ale leptomeningelui diferă. Astfel, О.П. Храброва (1969) consideră că aplicarea epinefrinei nu provoacă modificări ale lumenului vaselor piale. Б.Н. Маньковский și Е.А. Столярская (1928) indicau o constricție de scurtă durată a arteriolelor cu dilatarea lor ulterioară la aplicarea soluției de epinefrină. Totuși majoritatea autorilor (Forbes și coaut 1933; Мчедлишвили Г.И., 1960, 1968 ș.a.) indică că aplicarea epinefrinei este însoțită de micșorarea lumenului arterelor cu diametrul mai mare de 100 μm.

E necesar de subliniat că sensibilitatea vaselor terminale la substanțele vasoactive, inclusiv la epinefrină, se modifică esențial în procesul evoluării șocului traumatic. Conform datelor О.П. Храброва și coaut. (1970), reactivitatea arterelor mici și a arteriolelor peritoneului și ale ficatului se mărește, iar a vaselor piale practic nu se modifică.

Redding și coaut. (1962), în experimente asupra câinilor, au demonstrat că epinefrina mărește considerabil supraviețuirea animalelor după oprirea hipoxică a cordului. Posibil, că în acest rolul decisiv îl are nu capacitatea preparatului de a stimula lucrul cordului, dar efectul lui vasoconstrictor. Această concluzie e confirmată prin eficacitatea în astfel de situații a metoxaminei și metaraminolului, pe când izoproterenolul și mefentermina sunt puțin efective. Concomitent, ultimele două substanțe acționează asupra β_1-AR și posedă o acțiune inotrop pozitivă destul de exprimată.

Epinefrina exercită o acțiune destul de importantă asupra proceselor metabolice, mai ales asupra regimului de oxigenare a organismului, glucidic, lipidic și asupra altor tipuri de metabolism. Datele despre acțiunea AM asupra respirației tisulare sunt destul de contradictorii. Unii cercetători (Hermann și coaut., 1954; Райскина М.Е., 1964) nu au observat mărirea consumului de oxigen de către unele țesuturi la utilizarea epinefrinei. К.С. Клименко (1964), Hayde și coaut. (1966) au descoperit o mărire certă a consumului oxigenului de către țesuturi sub influența epinefrinei.

Rezultate similare a obținut B.I. Parii (1972) în experimente asupra șobolanilor. Autorul a demonstrat că, sub influența epinefrinei, se mărește consumul oxigenului de către țesuturile cardiac (fig. 5), a mușchiului scheletal (fig. 6), a ficatului și a rinichilor (tab. 4). În aceleași condiții schimbări exprimate ale consumului oxigenului de către țesuturile aortei nu s-au semnalat. Paralel cu modificări ale consumului de oxigen, au fost înregistrate și schimbări de eliminare a CO_2 de către țesuturile organelor cercetate. La utilizarea epinefrinei eliminarea CO_2 s-a majorat în cord, în mușchiul scheletal, în ficat și rinichi.

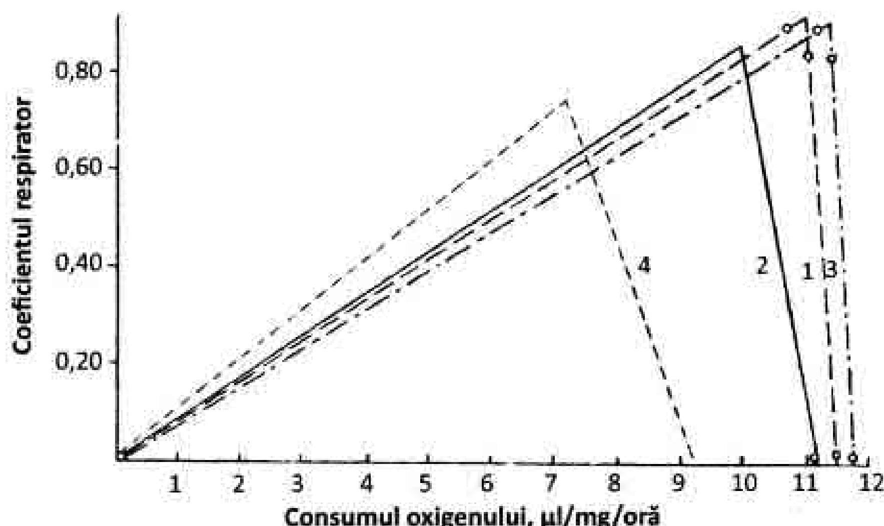


Fig. 5. *Modificarea respirației tisulare în miocardul șobolanilor albi la administrarea epinefrinei (1), izoturonului (2) și a asocierii lor (3). Respirația tisulară la animalele din lotul de control (4). Punctele de intersectare a curbelor cu abscisa indică cantitatea oxigenului consumat, dreptele imaginare trasate perpendicular din vârfurile triunghiurilor – cantitatea bioxidului de carbon eliminat; cercurile indică că p<0,05* (După Parii B.I., 1972)

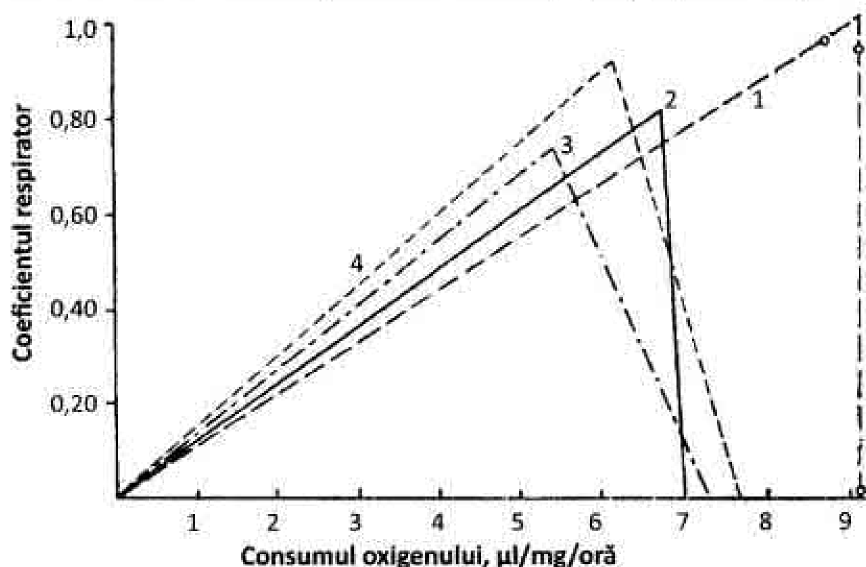


Fig. 6. *Modificarea respirației tisulare în mușchii scheletali la administrarea epinefrinei (1), izoturonului (2) și a asocierii lor (3). Respirația tisulară la animalele din lotul de control (4). Punctele de intersectare a curbelor cu abscisa indică cantitatea oxigenului consumat, dreptele imaginare trasate perpendicular din vârfurile triunghiurilor – cantitatea bioxidului de carbon eliminat; cercurile indică că p<0,05* (După Parii B.I., 1972)

Eliminarea CO_2 de către aortă de asemenea s-a mărit, dar aceste schimbări erau nesemnificative statistic. La compararea gradului de mărire a consumului de oxigen şi de eliminare a CO_2 s-a determinat că mărirea eliminării CO_2 era mai intensa decât activarea consumului oxigenului. Acest fenomen a şi determinat modificările coeficientului respirator, care s-a mărit în cord, în muşchiul scheletal şi ficat. Concomitent, schimbări ale coeficientului respirator ale rinichilor şi aortei nu au fost semnalate.

În opinia lui Ф.П. Тринус (1963), dozele şi concentraţiile mici de catecolamine nu influenţează respiraţia tisulară, iar cele mari – stimulează utilizarea O_2 de către ţesuturi. В.В. Судовцов (1969) presupune că în concentraţii mari epinefrina inhibă respiraţia tisulară la nivelul verigii terminale a lanţului respirator, iar în doze mici ea poate potenţa transferul de electroni. Б.Н. Манухин (1968) a demonstrat că epinefrina nativă măreşte activitatea fermenţilor respiratori şi respiraţia tisulară, pe când produsul oxidării chinoide a ei provoacă efecte inverse. Pe lângă aceasta, preparatul poate inhiba respiraţia tisulară în condiţiile blocării grupelor sulfhidrice. Adăugarea, în acest caz, a unui donator de grupe tiolice restabileşte complet acţiunea stimulatoare a epinefrinei asupra respiraţiei tisulare. Conform opiniei lui О.А. Вировец şi a lui И.С. Балахоиский (1967), acţiunea stimulatoare a epinefrinei asupra consumului oxigenului de către miocard se manifestă doar în condiţii asemănătoare celor fiziologice şi dispare la dereglarea structurii organului.

Tabelul 4

Influenţa epinefrinei (0.05 mg/kg), a fenilefrinei (5 mg/kg) şi a izoturonului (20 mg/kg) asupra respiraţiei tisulare

Organul cercetat	Preparatul	Nr. cercetărilor	Consumul O_2, mm^3/mg masă uscată	P	Eliminarea CO_2, mm^3/mg masă uscată	P	Coeficientul respirator	P
Encefal	Control	6	5.5+-0.43		3.4+-0.32		0.61+-0.02	
	Fenilefrină	10	9.6+-0.32	<0.001	6.5+-0.22	<0.001	0.68+-0.22	<0.01
	Izoturon	12	6.3+-0.45	>0.1	4.4+-0.39	>0.05	0.68+-0.02	<0.01
Cord	Control	7	5.7+-0.38		4.3+-0.37		0.73+-0.02	
	Epinefrină	8	11.4+-0.68	<0.02	10.8+-0.98	<0.01	0.94+-0.053	<0.05
	Fenilefrină	10	9.6+-0.43	<0.001	7.8+-0.38	<0.001	0.80+-0.01	<0.01
	Izoturon	10	6.3+-0.52	>0.25	4.5+-0.42	<0.5	0.71+-0.02	>0.2
Ficat	Control	8	8.7+-0.25		6.8+-0.26		0.78+-0.02	
	Epinefrină	11	11.8+-0.48	<0.01	13.4+-0.77	<0.02	1.16+-0.068	<0.05
	Fenilefrină	10	11.1+-0.35	<0.001	8.9+-0.46	<0.001	0.80+-0.02	>0.2
	Izoturon	10	8.6+-0.38	>0.5	6.8+-0.26	>0.5	0.79+-0.02	>0.5

Rinichi	Control	8	14.1+-0.35		11.6+-0.48		0.82+-0.03	
	Epinefrină	10	18.0+-1.11	<0.05	11.6+-1.14	>0.1	0.64+-0.074	>0.1
	Mezaton	10	23.4+-0.92	<0.001	19.9+-1.01	<0.001	0.84+-0.02	>0.5
	Izoturon	10	14.2+-0.70	>0.5	11.9+-0.64	>0.5	0.84+-0.02	>0.5
Mușchi scheletali	Control	12	7.7+-0.51		6.1+-0.32		0.86+-0.063	
	Epinefrină	11	9.1+-0.52	<0.05	9.2+-0.66	<0.01	1.02+-0.058	<0.05
	Izoturon	8	7.2+-0.46	>0.05	6.7+-0.61	>0.1	0.81+-0.072	>0.1
Aortă	Control	10	10.7+-0.44		6.7+-1.16		0.74+-0.08	
	Epinefrină	10	11.1+-0.45	>0.1	8.8+-0.74	>0.1	0.80+-0.14	>0.1
	Izoturon	8	11.4+-0.56	>0.1	8.0+-0.73	>0.1	0.70+-0.053	>0.1

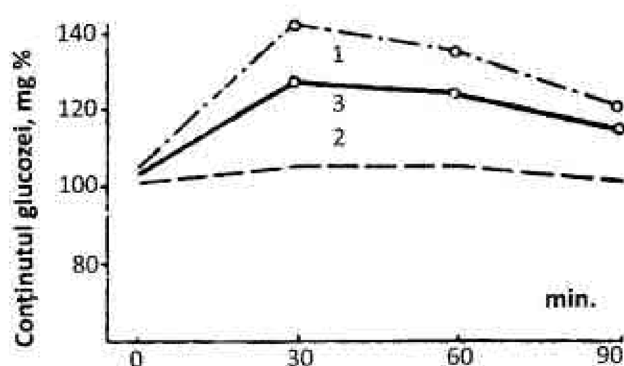


Fig. 7. *Modificarea conținutului glucozei plasmatice la administrarea epinefrinei (1), izoturonului (2) și a asocierii lor (3). Cercurile indică că p<0,05* (După Parii B.I., 1970)

Sunt cunoscute și alte dereglări metabolice ce apar de obicei la utilizarea epinefrinei, care se reduc la activarea fosforilazei, acumularea glucozei și acidului lactic, intensificarea scindării lipidelor și a oxidării acizilor grași, modificarea schimbului electrolitic (Матлина Э.Ш, Меньшиков В.В., 1965). Mulți cercetători descriu capacitatea epinefrinei de a mări conținutul glucozei în sânge (Акопян С.А. și coaut., 1963; Турбинер Н.М., 1969, Hermansen și coaut., 1971).

Rezultate similare au fost obținute de B.I. Parii (1970) în experimente asupra iepurilor nenarcotizați. La administrarea i/v a epinefrinei în doza 0,01 mg/kg autorul a observat o hiperglicemie pronunțată (fig.7). În pofida faptului că mai apoi hiperglicemia adrenalinică se micșora, ea a rămas statistic mărită până la sfârșitul experimentelor (tab. 5).

Cum s-a mai indicat, sub influența epinefrinei, se mărește marcat concentrația acizilor grași liberi în sânge, fenomen ce se explică prin activarea lipazei, care favorizează transformarea trigliceridelor țesuturilor adipoase în glicerol și acizi grași liberi (tab. 5 și 6).

Tabelul 5

Influența izoturonului, AM și combinațiilor lor asupra nivelului glucozei în sângele iepurilor (conținutul în mg%)

Preparatul, doza	Nr. cercetărilor	Până la administrare	După administrarea preparatului					
			La 30 min.	p	La 60 min.	p	La 90 min.	p
Sol. Izotonică NaCl	10	105+-2.1	108+-1.9	>0.1	106+-2.3	>0.1	106+-2.0	>0.1
Epinefrină (0.01mg/kg)	9	105+-4.0	142+-3.6	<0.001	135+-1.9	<0.01	120+-3.9	<0.05
Izoturon (5 mg/kg)	7	101+-3.0	105+-3.6	>0.1	105+-3.8	>0.1	101+-4.0	>0.1
Epinefrină (0.01mg/kg)+ Izoturon (5 mg/kg)	9	104+-4.2	128+-3.1	<0.01	124+-2.2	<0.01	114+-5.3	<0.05
Fenilefrină (0.1mg/kg)	10	100+-3.7	102+-2.7	>0.1	98+-1.6	>0.1	96+-2.8	>0.1
Izoturon (5 mg/kg)+ Fenilefrină (0.1mg/kg)	8	101+-2.8	105+-3.1	>0.1	102+-3.2	>0.1	104+-3.8	>0.1

Tabelul 6

Influența epinefrinei (0,05 mg/kg) și a izoturonului (20 mg/kg) asupra conținutului grupelor sulfhidrice în unele substrate biologice

Organul cercetat	Preparatul	Nr. cercetărilor	Grupele tiolice, mkmoli la 100 mg țesut sau 100 ml singe					
			generale	p	neproteice	p	proteice	p
Sânge	Control	10	1000+-27.1		165+-6.7		835+-20.8	
	Epinefrină	10	1358+-47.1	<0.001	188+-6.6	<0.05	1169+-42.7	<0.001
	Izoturon	10	1230+-23.1	<0.001	192+-5.0	<0.01	1045+-20.4	<0.01
Creier	Control	10	0.50+-0.018		0.16+-0.009		0.34+-0.021	
	Epinefrină	10	0.59+-0.016	<0.002	0.18+-0.011	>0.05	0.41+-0.017	<0.02
	Izoturon	10	0.55+-0.016	>0.05	0.16+-0.013	>0.5	0.38+-0.019	>0.05
Cord	Control	10	0.57+-0.024		0.15+-0.008		0.42+-0.024	
	Epinefrină	10	0.66+-0.018	<0.01	0.17+-0.010	>0.05	0.49+-0.012	<0.02
	Izoturon	10	0.64+-0.016	<0.01	0.16+-0.011	>0.5	0.48+-0.014	<0.05
Ficat	Control	10	1.03+-0.036		0.38+-0.018		0.65+-0.031	
	Epinefrină	10	1.13+-0.020	<0.05	0.36+-0.021	>0.05	0.77+-0.022	<0.01
	Izoturon	10	1.04+-0.038	>0.5	0.35+-0.016	>0.5	0.69+-0.033	>0.5

Posibil, ca urmare a măririi conținutului acizilor grași în sânge, lipidele se depun în mușchi și ficat. E dificil de determinat de excitarea cărui tip de receptori sunt legate aceste efecte ale epinefrinei, deoarece blocarea α- și β-AR

previne transformările indicate. Influența epinefrinei asupra altor lipide e cercetată mai puțin, dar se cunoaște că preparatul mărește conținutul de colesterol, fosfolipide și lipoproteine în plasmă (Smith, Corbascio, 1970). Cum s-a remarcat, epinefrina induce mărirea nivelului glucozei și lactatului în sânge. Concomitent, ea contribuie și la oxidarea metaboliților, ceea ce favorizează efectul calorigen al preparatului. La om sub influența preparatului consumul oxigenului crește cu 20-30% (Smith, Corbascio, 1970). După utilizarea epinefrinei, conținutul de potasiu în plasmă se mărește pe baza eliminării din ficat. Hiperpotasemia ulterior se schimbă pe o hipocaliemie prelungită. Ajungând în sânge din ficat, caliul, în prima fază, se absoarbe rapid de către celulele musculare. În a doua fază, conținutul lui în sânge scade și ionul iarăși se acumulează în ficat. Concentrația fosforului anorganic în plasmă, sub influența epinefrinei, se micșorează (Ellis 1956).

În ultimul timp o mare importanță în activitatea vitală a organismului i se atribuie grupelor -SH.

Cercetând, în experimente asupra șobolanilor, influența epinefrinei asupra conținutului grupelor sulfhidrice în unele substraturi biologice, B.I. Parii (1973) a stabilit că după utilizarea preparatului grupele sulfhidrice generale ale sângelui se măresc, astfel, încât această mărire este mai exprimată pentru grupele proteice decât pentru cele tiolice neproteice (fig. 8). În țesutul cerebral și cardiac conținutul grupelor sulfhidrice generale de asemenea se mărește, dar statistic semnificativ se măresc doar cantitatea grupelor sulfhidrice proteice. La acțiunea preparatului concentrația grupelor tiolice neproteice ale ficatului se micșorează moderat, iar a celor proteice – se mărește, ceea ce duce în final la mărirea semnificativă statistică a conținutului de grupe sulfhidrice generale (tab. 6).

Rezultatele obținute, de mărire a cantității grupelor sulfhidrice în sânge sub influența epinefrinei, confirmă opinia despre rolul lor în mecanismul contracției musculare și în menținerea tonusului vascular (Манухин Б.Н., 1966; Никулин А.А., Смирнов Г.П., 1971).

Н.И. Луганский și coaut. (1966) efectuau experimentele puțin în alt mod. Ei au determinat o micșorare considerabilă a conținutului grupelor sulfhidrice în serul sangvin în condiții de TA micșorată.

Se observă un paralelism între micșorarea conținutului grupelor sulfhidrice ale proteinelor serice și TA. Acest fapt a permis autorilor să presupună că aceste fenomene sunt într-o anumită legătură. Dacă în condiții de TA micșorată se administrează donatorul grupelor sulfhidrice unitiol, atunci, concomitent cu mărirea conținutului grupelor tiolice în sânge, are loc o careva mărire a TA.

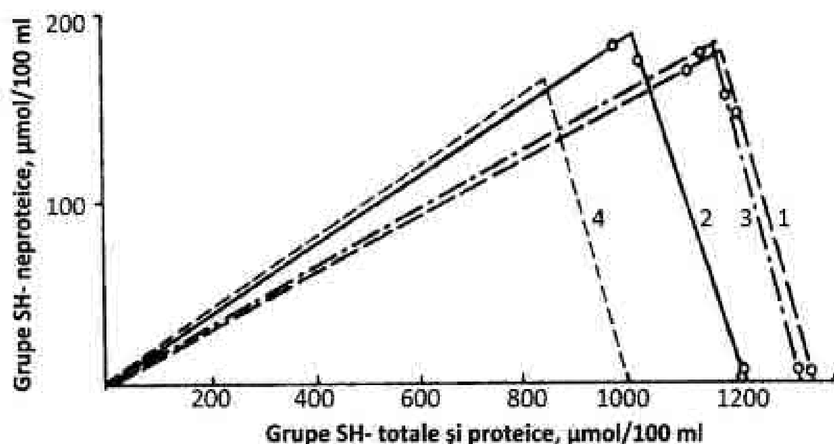


Fig. 8. *Modificarea conținutului grupelor SH- în sânge la administrarea serului fiziologic (4), epinefrinei (1), izoturonului (2) și a asocierii lor (3). Punctele de intersectare a curbelor cu abscisa indică cantitatea totală a grupelor SH-, dreptele imaginare trasate perpendicular din vârfurile triunghiurilor – cantitatea grupelor SH- proteice; cercurile indică că p<0,05* (După Parii B.I., 1973)

După cum au demonstrat datele despre farmacodinamia epinefrinei prezentate mai sus, ca urmare a efectelor pozitive crono-, batmo- și inotrop exprimate pronunțat și însoțite de dereglări ale ritmului cardiac, are loc o creștere însemnată a fluxului sangvin și a necesității miocardului în oxigen. Acest remediu hipertensiv nu este rațional de a fi utilizat în hipotensiuni arteriale acute și pentru tratamentul insuficientei cardiace acute. Dar preparatul se recomandă pentru reanimarea complexă în cazul stopului cardiac subit la toate etapele de tratament al bolnavilor, atunci când este necesar de mărit imediat volumul de ejecție. În acest caz adrenomimeticul, în volum de 0,5 ml soluție 0,1%, se introduce direct în cavitatea ventriculului stâng. Împreună cu epinefrina, se injectează 1ml soluție 0,1% atropină și 10 ml soluție 10% clorură de calciu.

Epinefrina clorhidrat și epinefrina hidrotartrat sunt preparate de elecție în terapia șocului anafilactic de rând cu utilizarea glucocorticoizilor și a preparatelor antihistaminice, iar în cazul prezenței bronhospasmului – și aminofilina, și medicamentul de rezervă pentru tratamentul hipotensiunii arteriale acute din cadrul sepsisului (Ellender, 2008). În cazuri grave, epinefrina se administrează i/v câte 0,2-0,3 ml soluție 0,1%, preventiv amestecând-o în seringa cu sângele bolnavului pentru un efect mai prelungit. În situații mai puțin grave epinefrina se administrează i/m câte 0,5ml soluție 0,1%. În șocul anafilactic preparatul micșorează eliberarea histaminei. Fiind antagonist funcțional al acesteia, epinefrina favorizează restabilirea circulației sangvine, cuparea bronhospasmului și, datorită acestor efecte, asigură o oxigenare ti-

sulară suficientă. Trebuie de menționat că în calitate de preparat de elecție în terapia șocului anafilactic, epinefrina e puțin efectivă în stări de șoc de altă etiologie (șoc traumatic etc.).

Epinefrina este recomandată pentru utilizare în complexul măsurilor de resuscitare în cazul stopului cardiac la toate etapele de acordare a asistenței medicale, când este necesar de majorat rapid debitul cardiac.

Tabelul 7

Caracterul influenței epinefrinei și a norepinefrinei asupra cordului (după Martin și coaut., 1981, modificat)

Indicele	Epinefrină	Norepinefrină
Efectul Inotrop Tonotrop Cronotrop Batmotrop	 ↑↑ , activeaza β1-AR ↑↑ , stimuleaza β1-AR ↓, efect indirect ca rezultat al hipertensiei ↑, excitarea β1-AR ↑↑, stimularea β1-AR	 ↑, activeaza β1-AR ↑ , stimuleaza β1-AR ↓↓, efect indirect ca rezultat al hipertensiei ↑, excitarea β1-AR ↑, stimularea β1-AR
Aritmii cardiace	↑	↑↑
Volumul bătaie	↑,activarea β-AR ↓,in doze mari pe baza bradicardiei vagale	↓,efect indirect pe baza bradicardiei vagale,→sau↑,activarea β-AR
Lucrul cardului	↑,stimularea β1-AR	↑, stimularea β1-AR si marirea RPVG
Necesitatea miocardului în O_2	↑↑	↑
Fluxul sangvin coronarian	↑,excitarea β2-AR ↑,efect metabolic ↓,pe baza tahicardiei	↓,excitarea α1-AR ↑,efect metabolic ↑,pe baza măririi presiunii diastolice în aortă

Referitor la influența epinefrinei asupra supraviețuirii pacienților critici, comparând epinefrina cu norepinefrina, cu asocierea norepinefrină plus dobutamină și cu asocierea norepinefrină plus dopexamină, utilizate în tratamentul șocului, s-a determinat că nu există deosebiri semnificative în ceea ce privește mortalitatea pacienților (Annane, 2007; Levy, 1997; Myburgh, 2008; Seguin, 2002, 2006).

Farmacocinetica epinefrinei s-a cercetat în experimente asupra animalelor și observații asupra oamenilor. De exemplu, Tung și coaut. (1980) au stabilit că la administrarea i/v a epinefrinei perioada de înjumătățire a acesteia în sânge este

de 6 min. La animale această amină biogenă în cantități moderate se depistează în cord. În condiții clinice epinefrina nu se prescrie intern, deoarece o parte se distruge în TGI, iar preparatul absorbit se supune conjugării și oxidării în ficat.

Epinefrina se absoarbe mai rapid la administrarea i/m decât la cea s/c. În ultimul caz resorbția poate fi mărită prin masarea locului injecției. În cazul inhalației efectele epinefrinei într-o mare măsură se limitează la organele respiratorii. Efectele sistemice în acest caz de obicei sunt neînsemnate, deoarece în circulația sistemică nimeresc cantități infime de preparat. E necesar de indicat că epinefrina, ca toate catecolaminele, rău penetrează BHE. Dar în aceasta sunt regiuni prin care preparatul poate penetra în cantități mici și în acest caz el se depistează în hipotalamus. Deși există o oarecare stabilitate a epinefrinei în sânge, substanța totuși se inactivează rapid în organism. Cea mai mare parte a ei se distruge în ficat, unde se localizează fermenții corespunzători, ce participă la metabolismul aminei biogene. Biotransformarea epinefrinei poate avea loc și în alte țesuturi.

Tabelul 8

Influența epinefrinei și a norepinefrinei asupra circulației sangvine
(după Martin și coaut., 1981, modificat)

Indicele		Epinefrină	Norepinefrină
TA		↓, doze mari, excitarea β2-AR din vase ↑, sistolica și diastolica (doze medii), stimularea β1-AR cordului ↑, sistolica și diastolica (doze crescânde), activarea α1-AR vaselor	↑, sistolica, diastolica și dinamica medie, excitarea α1-AR vaselor (efectul este direct proporțional dozei)
RPVG		→sau ↓, excitarea β2-AR vaselor (doze mici) ↑, activarea α1-AR (doze mari)	↑,activarea α1-AR (efectul este direct proporțional dozei)
FLUXUL SANGVIN	Muscular hepato-mezenterial	↑, stimularea β2-AR si majorarea ejecției cordului ↓, excitarea α1-AR	↓, mai apoi ↑ ↓, stimularea α1-AR
	Renal, prin piele și mucoase, cerebral, venos	↓, activarea α1-AR ↓, stimularea α1-AR →sau ↑ Constricția venelor pe baza excitării α1-AR. Mărirea refluxului venos	↓, excitarea α1-AR ↓activarea α1-AR ↓ Constricția venelor pe baza excitării α1-AR. Mărirea refluxului venos

O mare cantitate din epinefrină administrată se elimină cu urina în formă liberă. Cea mai mare parte a ei se elimină sub formă de metaboliţi. O oarecare cantitate de epinefrină se elimină sub formă conjugată cu acidul glucuronic (Goodman, Gilman, 1974; Martin şi coaut., 1981). Cea mai mare parte de preparat administrat se supune biotransformării cu ajutorul catecol-O-metiltransferazei (COMT) şi MAO. Omologii epinefrinei se transformă în organism cu ajutorul aceluiaşi sistem enzimatic.

Pe parcursul tratamentului cu epinefrină la pacienţi pot apărea senzaţie de frică, anxietate şi încordare, fatigabilitate, vertij, paliditate, cefalee pulsatilă, tremorul mâinilor. Mai sensibili la acţiunea nefastă a epinefrinei sunt pacienţii cu hipertiroidism şi TA crescută.

După utilizarea epinefrinei, mai ales în doze mari, ca urmare a măririi bruşte a tensiunii sistolice, pot apărea hemoragii cerebrale, de asemenea manifestări ale edemului pulmonar. Frecvent se dezvoltă aritmii cardiace. Pentru acordarea ajutorului pacienţilor, la care în urma efectului hipertensiv apar complicaţii, este necesar de utilizat preparate cu acţiune vasodilatatoare, mai ales preparatele nitroglicerinei şi α-adrenoblocante.

Tabelul 9

Acţiunea epinefrinei şi a norepinefrinei asupra organelor şi a metabolismului
(după Martin şi coaut., 1981, modificat)

Organul şi metabolismul	Adrenalina	Noradrenalina
Muşchii tractului gastro-intestinal	Relaxare, excitarea α2- şi β-AR, conracţia sfincterelor	Relaxare, excitarea α2-AR, contracţia sfincterelor
Căile respiratorii	Dilatarea bronhiilor, activarea β2-AR, constricţia bronhiilor, stimularea α1-AR	Constricţia bronhiilor, stimularea α1-AR
Ochii	Midriază activă, excitarea α1-AR	Midriază activă, excitarea α1-AR
Uterul	Relaxare, activarea β2-AR, contracţie, excitarea α1-AR	Contracţie, excitarea α1-AR
Glandele salivare	Secreţie, bogată în fermenţi, stimularea α1-AR	Secreţie, bogată în fermenţi, stimularea α1-AR
Glandele sudoripare	Secreţie marită, activarea α1-AR	Secreţie marită, activarea α1-AR
Vezica urinară	Relaxarea detrusorului, β-efect	Contracţia sfincterelor, α-efect
Ureterele	Relaxare peretelui, β-efect; contracţia sfincterelor, α-efect	Contracţia peretelui, α-efect, contracţia sfincterelor, α-efect

Splina		Contracţia capsulei, activarea α1-AR	Contracţia capsulei, activarea α1-AR
Muşchii		Stimularea eliberarii acetilcolinei, α-efect ; prelungirea activităţii musculare, β-efect	
Metabolismul	Glucidic	↑ glicogenoliza hepatică, α-efect, ↑ glicogenogeneza în muşchi, excitarea β2-AR ↑ acidului lactic în sânge ↑ secreţia ADH ↓ secreţia insulinei	↑ glicogenogeneza în ficat, α-efect ↓ secreţia insulinei
	Lipidic	↑ lipoliza, β-efect ↑ glicerolul	↑ acizii graşi liberi ↑ glicerolul
	Bazal	↑↑	↑

Menţionăm că utilizarea epinefrinei în hipotensiunile arteriale acute şi în insuficienţa cardiacă acută este limitată, deoarece, datorită acţiunilor ino, crono- şi batmotrop pozitive, se pot dezvolta dereglări de ritm cardiac, dereglări pronunţate ale circulaţiei sangvine şi necesităţii miocardului în oxigen (De Backer, 2003; Duranteau, 1999, Levy, 2003; Meier-Hellmann, 1997).

Aritmiile ventriculare ce apar prezintă un pericol mare, mai ales în cazul trecerii lor în fibrilaţia ventriculară. Probabilitatea apariţiei dereglărilor ritmului cardiac, după administrarea epinefrinei, creşte în cazul anesteziei cu ciclopropan şi florotan, de asemenea la pacienţi cu boli organice ale cordului. Incidenţa aritmiilor cardiace creşte în cazul prezenţei hipoxiei şi acidozei metabolice (Clutter, 1980; Di Giantomasso, 2005).

Utilizarea epinefrinei la pacienţii cu şoc cardiogen determină o frecvenţă mai mare a aritmiilor, acidozei lactice şi hipoperfuziei mucoasei gastrice decât utilizarea norepinefrinei şi a dopaminei (Levy, 2011).

Administrarea epinefrinei în cadrul resuscitării cardiopulmonare normotermice este însoţită de creşterea severităţii disfuncţiei miocardice post-resuscitare şi de micşorarea duratei supravieţuirii (Sun, 2010).

După injectarea epinefrinei, din cauza măririi bruşte a sarcinii asupra cordului şi a necesităţii miocardului în oxigen, de asemenea din cauza dereglării circulaţiei sangvine coronariene, pot apărea accese de angină pectorală, iar într-un şir de cazuri se dezvoltă insuficienţa cardiacă acută.

Contraindicații pentru prescrierea epinefrinei sunt boala hipertonică, feocromocitomul, boala ischemică a cordului, ateroscleroza exprimată, tireotoxicoza, diabetul zaharat, parkinsonismul (mărește tremorul și rigiditatea), gestația, colicile renale și hepatice (datorită excitării α-AR intensifică contracția sfincterelor), anestezia cu florotan și ciclopropan (Ghicavîi V. și coaut., 2012; Șandru S. și coaut., 2013).

Epinefrina este incompatibilă cu unele antibiotice (ampicilină, cefalotină, cloramfenicol, meticilină, novobiocină, tetraciclină), cu clorpromazina și soluțiile bazice.

Deoarece epinefrina și norepinefrina se aseamănă după structura chimică, farmacodinamia lor are multe similitudini. Dar, deși norepinefrina mult mai slab acționează asupra β-AR, decât epinefrina, la aceste catecolamine se determină și careva deosebiri.

Caracterizarea comparativă a acestor două preparate este redată în tab.7, 8 și 9.

Dobutamină

Dobutamina reprezintă un β_1-adrenomimetic selectiv. Preparatul poate provoca și un efect α_1-adrenomimetic suplimentar asupra receptorilor miocardului ce sunt responsabili de efectul inotrop pozitiv. În concentrații de 2,5-10 μg/kg/min în condițiile hemodinamicii normale crește contractilitatea, conductibilitatea atrioventriculară, survine o tahicardie neînsemnată și o ușoară majorare a presiunii arteriale (Ghicavîi V. și coaut., 2009). Dobutamina în insuficiența cardiacă: crește esențial debitul cardiac, poate provoca tahicardie neînsemnată (chiar în doze mari), diminuează presiunea de umplere a ventriculului stâng și rezistența periferică, precum și pe cea pulmonară cu micșorarea tensiunii în capilarele pulmonare; ameliorează parametrii hemodinamici și reduce tonusul simpatic compensator majorat în insuficiența cardiacă; crește diureza în urma majorării debitului cardiac și fluxului renal; intensifică fluxul coronarian ca o consecință a creșterii debitului cardiac și micșorării presiunii de umplere; necesitatea în oxigen se mărește neesențial, iar în infarctul miocardic se restabilește raportul dintre necesitatea și aportul de oxigen (tab.10) (Ghicavîi V. și coaut., 2009).

În șocul cardiogen, dobutamina este considerată unul din agenții inotropi de prima linie, deoarece, pe lângă efectul inotrop pozitiv, are și un efect intrinsec vasodilatator (Șandru S., 2013).

Indicațiile și regimul de dozare. Dobutamina se folosește în: insuficiența cardiacă acută, infarctul acut de miocard, șocul cardiogen, intervenții chirurgicale pe cord; insuficiența cardiacă congestivă cronică; insuficiența cardiacă acută de geneză diversă (sepsis, hipovolemie, traume, intervenții chirurgicale etc.).

Tabelul 10

Caracteristica dobutaminei ca preparat hipertensiv
(după Ghicavîi V., 2012)

Efectele farmacodinamice	- reprezintă un β_1-adrenomimetic selectiv; - poate provoca un efect α_1-adrenomimetic suplimentar asupra receptorilor miocardului ce sunt responsabili de efectul inotrop pozitiv; - în concentraţii 2,5-10 mg/kg/min. în condiţiile hemodinamicii normale creşte contractilitatea, conductibilitatea atrioventriculară, survine o tahicardie neînsemnată şi o uşoară majorare a presiunii arteriale; - în insuficienţa cardiacă: creşte esenţial debitul cardiac, poate provoca tahicardie neînsemnată (chiar în doze mari), diminuează presiunea de umplere a ventriculului stâng şi rezistenţa periferică, precum şi pe cea pulmonară cu micşorarea presiunii în capilarele pulmonare; - ameliorează parametrii hemodinamici şi reduce tonusul simpatic compensator majorat în insuficienţa cardiacă; - creşte diureza în rezultatul majorării debitului cardiac şi fluxului renal; - se intensifică fluxul coronarian în rezultatul creşterii debitului cardiac şi micşorării presiunii de umplere. Necesitatea în oxigen se măreşte neesenţial, iar în infarctul miocardic se restabileşte raportul dintre necesitatea şi aportul de oxigen.
Indicaţiile	- insuficienţa cardiacă acută în infarctul acut de miocard, şocul cardiogen, intervenţii chirurgicale pe cord; - insuficienţa cardiacă congestivă cronică; - insuficienţa cardiacă acută de geneză diversă (sepsis, hipovolemie, traume, intervenţii chirurgicale etc.).
Regimul de dozare	- se administrează intravenos prin perfuzie în doze de la 5 la 20 mg/kg/min. cu o viteză iniţială de 2-2,5 mg/kg/min.
Contraindicaţiile şi precauţiile	- cardiomiopatia hipertrofică; - stenoza aortală; - dereglarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng; - fibrilaţia atrială; - hipovolemia; - hipokaliemia şi hiperglicemia.
Farmacocinetica	- preparatul este instabil, se inactivează în tubul digestiv şi la prima trecere prin ficat; - la administrarea intravenoasă rapid se metabolizează de KOMT; - $T_{0,5}$=2,4 min.

Preparatul se administrează intravenos prin perfuzie în doze de la 5 la 20 µg/kg/min. cu o viteză inițială de 2-2,5 µg/kg/min.

Contraindicațiile și precauțiile pentru administrare. Dobutamina este contraindicată sau se utilizează cu precauție în: cardiomiopatia hipertrofică; stenoza aortală; dereglarea funcției diastolice a ventriculului stâng; fibrilația atrială; hipovolemie; hipokaliemie și hiperglicemie (tab. 10).

Farmacocinetica. Preparatul este instabil, se inactivează în tubul digestiv și la prima trecere prin ficat. La administrarea intravenoasă rapid se metabolizează de KOMT. $T_{0,5}$=2 - 4 min.

Dopexamină

Dopexamina este un agonist al receptorilor dopaminergici periferici și al β_2-adrenoreceptorilor (Brown, 1985). Asocierea proprietăților agoniste față de receptorii dopaminergici periferici și față de β_2-adrenoreceptori, concomitent cu acțiunea minoră sau chiar lipsa influenței asupra receptorilor α și β_1-adrenergici, determină profilul farmacologic specific al dopexaminei (tab. 11).

Tabelul 11

Caracteristica farmacologică a dopexaminei ca preparat antihipotensiv
(după V. Ghicavîi și coaut., 2012)

Efectele	- reprezintă o catecolamină sintetică, după structură asemănătoare dopaminei; - acționează asupra D_1=D_2>β_2>>β_1-receptorilor; - la pacienții cu insuficiență cardiacă provoacă: vasodilatație periferică, efect inotrop pozitiv moderat, efect cronotrop pozitiv, crește fluxul renal și splanhnic cu majorarea diurezei și natriurezei.
Indicațiile pentru administrare	- insuficiența cardiacă congestivă cronică gravă, inclusiv cu progresare rapidă la pacienții în timpul și după intervenții cardiochirurgicale; - insuficiența cardiacă acută (posibil).
Regimul de dozare	- prin perfuzie intravenoasă în doze 0,5-6 mg/kg/min. (de regulă se începe cu 0,5 mg/kg/min. treptat crescând doza); - la pacienții cardiochirurgicali dozele oscilează între 1-10 mg/kg/min.
Farmacocinetica	- este rapid metabolizată; - $T_{0,5}$=7 min.
Reacțiile adverse	- tahicardie, cardialgii, aritmii; - greață, frisoane.

La câini, dopexamina stimulează receptorii vasculari D_1 cu o potență de 3 ori mai mică comparativ cu dopamina, ceea ce determină micșorarea rezistenței vasculare regionale cu 20%. La animalele anesteziate, substanța, ca urmare a vasodilatării periferice, a micșorat tensiunea arterială dozodependent și a provocat o creștere moderată a frecvenței contracțiilor cardiace și a contractilității cordului.

Vasele renale și mezenteriale sub acțiunea dopexaminei se dilată. Potența preparatului în acest caz este similară cu cea a dopaminei (Brown, 1985).

Ulterior această acțiune selectivă a dopexaminei asupra receptorilor D_1 din vasele renale a fost confirmată la câini anesteziați prin utilizarea substanței cercetate pe fundalul acțiunii antagonistului acestor receptori – SCH 23390, care a înlăturat scăderea rezistenței vasculare renale, provocată de catecolamină (Smith, 1987).

În experimente pe câini anesteziați s-a demonstrat că acțiunea stimulatoare cardiacă a dopexaminei este și parțial de origine reflectorie (Smith, 1987).

Creșterea debitului cardiac, a contractilității cordului și FCC la utilizarea dopexaminei la câini anesteziați sunt antagonizate de blocantul selectiv al β_2-adrenoreceptorilor ICI 118551 (Smith, 1987).

Dilatarea vaselor periferice și scăderea TA la câini anesteziați sunt mediate de asocierea acțiunii stimulante a dopexaminei asupra receptorilor D_1, D_2 și β_2 (Smith, 1987).

Maringi și coaut. (1987) au cercetat la 8 bărbați cu hipertensiune ușoară sau de gravitate medie influența dopexaminei asupra fluxului sangvin renal. Cercetătorii au determinat că substanța micșorează moderat, dar semnificativ, rezistența vasculară renală mai ales ca urmare a acțiunii directe a ei asupra receptorilor D1, și, mai puțin important, datorită măririi debitului cardiac.

Dopexamina stimulează receptorii D_2 presinaptici și, ca urmare, micșorează vasoconstricția neurogenă a arterei izolate a urechii de iepure și tahicardia neurogenă la pisici cu o potență de 6 și, respectiv, 4 ori mai mică comparativ cu dopamina (Brown, 1985).

La nivelul receptorilor β_2-adrenergici al inelelor izolate ale traheii de cobai, dopexamina este un agonist de 60 de ori mai potent, comparativ cu dopamina (Brown, 1985).

Activitatea intrinsecă a dopexaminei față de receptorii β_1-adrenergici ai atriului de cobai reprezintă 0,16 din activitatea similară a dopaminei (Brown, 1985).

Asupra receptorilor α_1 și α_2 adrenergici ai venei safene de câine dopexamina nu acționează (Brown, 1985).

Spre deosebire de dopamină și salbutamol, dopexamina nu provoacă aritmii ale cordului izolat de cobai (Brown, 1985).

Utilizarea dopexaminei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică pe parcursul cateterizării cardiace diagnostice a fost însoțită de o mărire semnificativă dozodependentă a indicelui cardiac, volumului sistolic și frecvenței contracțiilor cardiace, cu micșorarea concomitentă a rezistenței vasculare periferice și a presiunii end-diastolice în ventriculul stâng. În același timp, nu s-a determinat creșterea semnificativă a consumului oxigenului de către miocard și dereglări în metabolismul miocardului. Randamentul cordului și volumul-bătaie s-au mărit,

pe când volumele end-diastolic şi end-sistolic ale ventriculului stâng s-au micşorat. Indicii fazei izovolumetrice şi a celei de ejecţie s-au mărit. Modificări ale presiunii în arterele pulmonare şi aortă nu au fost semnalate. Dopexamina a fost tolerată bine de către pacienţi. La 2 pacienţi, cărora substanţa li s-a administrat în doze medii, s-a determinat tremor, iar la alţii doi, la care au fost cercetate dozele mari – dureri precordiale (Dawson, 1985).

Tabelul 12

Adrenomimeticele cu durată de acţiune scurtă ca antihipotensive
(după V. Ghicavîi şi coaut., 2012)

Particularităţile	
De acţiune	De utilizare
provoacă arterio- şi venoconstricţie; - cu cât diametrul vaselor este mai mic, cu atât acţiunea constrictivă este mai pronunţată (sfincterul precapilar > metarteriolele > arteriolele > arterele; sau venulele > venele); - iniţial creşte viteza circulaţiei sangvine, ca apoi să devină dificilă sau chiar imposibilă microcirculaţia, cu deschiderea ulterioară a anastomozelor arteriovenoase; - centralizarea sau şuntarea sângelui cu creşterea presarcinii, respectiv - a volumului sistolic; - creşterea volumului sistolic va contribui la majorarea presiunii în aortă, excitarea baroreceptorilor şi majorarea tonusului parasimpaticului cu bradicardie; - dacă are loc deficitul volumului sângelui circulant, atunci nu are loc creşterea presarcinii şi, respectiv, nu se dezvoltă bradicardia reflectorie; - se reduce semnificativ fluxul renal cu oligo- sau anurie şi cu pericol de insuficienţă renală.	- α-adrenomimeticele se folosesc în hipotensiunea arterială de tip hipoton; - se utilizează, de regulă, pentru a majora presiunea arterială şi, mai rar, pentru menţinerea ei; - dacă α- şi α,β-adrenomimeticele au crescut presiunea arterială sistolică până la 80-100 mm Hg, se consideră că scopul s-a atins şi ulterior trebuie utilizate alte preparate pentru majorarea sau menţinerea presiunii; - e necesar de a fixa timpul începutului administrării preparatelor; - este obligator de a supraveghea diureza, presiunea arterială, frecvenţa contracţiilor cardiace, concentraţia K^+ şi glucozei (ca criterii de eficacitate şi inofensivitate); - nu sunt recomandate acolo unde sunt alte cauze ale hipotensiunii (deficitul volumului sângelui circulant etc.), când dozele vor fi de 4-8 ori mai mari.

Bayliss şi coaut (1987), administrând dopexamina 1 μg/kg/min. i/v timp de 10 min. la 8 pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică congestivă, au stabilit că aceasta măreşte indicele cardiac, TA sistolică şi FCC, fără a provoca aritmii. În acelaşi timp, rezistenţa vasculară periferică s-a micşorat, iar tensiunea în artera pulmonară şi end-diastolică nu a suferit schimbări. Cantitatea noradrenalinei în plasma sangvină pe parcursul infuziei s-a mărit.

Tabelul 13

Principiile de dozare a α, β-adrenomimeticelor
(după V. Ghicavîi și coaut., 2012)

Preparatul	Căile de administrare și dozarea
Norepinefrină	i/v – 4 mg la 1000 ml glucoză 5% cu o viteză de 2-4 mg (10-20 pic/minut) care poate fi majorată la 20-100 pic./min. până TA sistolică atinge 80-100 mm Hg (presiunea arterială se controlează fiecare 2 min.), apoi se reduce la 10-20 pic./min. (PA se determină la cel puțin 15 min). Doza la nevoie poate atinge 100 mg/24 ore.
Epinefrină	În șocul anafilactic: a) în cazurile incipiente, ușoare – s/c 0,2-0,5 mg (0,2-0,5 ml); la nevoie se poate administra și sublingual 1 mg (o fiolă de 1 ml sol. 1%); b) în formele cu gravitate moderată – i/m 0,5-1 mg (0,5-1 ml), repetând administrarea la 5 min., până la 2 mg; c) în cazurile de urgență și lipsa factorilor de risc – i/v lent 0,1-0,3 mg în 10 ml sol. salină, cu repetarea dozei după 5-15 min. (sub supraveghere strictă).

Pe fundal de endotoxemie la șobolani, atât dopexamina, cât și dobutamina duc la normalizarea hemodinamicii sistemice și a fluxului sangvin hepatic (Secchi, 2001).

Șandru S. și coaut. (2013) consideră dopexamina mai avantajoasă în șocul cardiogen, comparativ cu dupamina, deoarece este lipsită de efectul β-adrenomimetic și nu provoacă aritmii cardiace.

În tabelele 12-15 sunt sistematizate particularitățile farmacologice ale adrenomimeticelor cu durată scurtă de acțiune, utilizate în tratamentul și profilaxia hipotensiunilor arteriale acute.

Tabelul 14

Caracteristica aminelor simpatomimetice folosite ca vasoconstrictoare sistemice
(după V. Ghicavîi și coaut., 2012)

Efect	Epinefrină	Norepinefrină	Dopamină
1. Tipul acțiunii simpatomimetice	directă α și β	directă predominant α, moderat β_1	directă D α, β (dozodependentă)
2. Acțiunea asopresorie	++	+++	++
3. Tensiunea arterială sistolică-diastolică	++ -	++ +++	++ +
4. Efectul inotrop pozitiv	+++	++	+
5. Frecvența cardiacă	+++	bradicardie reflectorie -+	+
6. Minut-volumul	++	++	+0
7. Rezistența periferică	-0	+++	+
8. Fluxul pulmonar	++	++	0+
9. Fluxul renal	--	---	++
10. Acțiune aritmogenă	+++	++	+0

Tabelul 15

Adrenomimeticele ca vasoconstrictoare
(după V. Ghicavîi și coaut., 2012)

Preparatul	Caracteristica generală
Epinefrină	- creșterea TA este condiționată (sau cauzată) de acțiunea inotrop și cronotrop-pozitivă asupra cordului (predomină acțiunea asupra receptorilor β_1 a cordului) și inițierea vasoconstricției multor zone vasculare (α_1 receptorii); - provoacă vasoconstricția vaselor organelor cavității abdominale, pielii și mucoaselor și, într-o măsură mai mică, a vaselor mușchilor scheletali; - TA crește, dar acțiunea presoare a epinefrinei nu-i constantă în legătură cu stimularea β_2-receptorilor vaselor musculaturii striate, ceea ce duce la dilatarea lor; - modificările activității cardiace au un caracter complex: stimulând β_1-receptorii cordului, epinefrina duce la creșterea frecvenței și intensității contracțiilor cardiace, dar, în același timp, în legătură cu modificarile reflectorii din cauza măririi TA, are loc stimularea centrului nervului vag cu acțiune inhibitorie asupra cordului – pot apărea aritmii, mai ales în condiții de hipoxie și hipertensiune în circuitul mic.
Norepinefrină	- acțiunea asupra sistemului cardiovascular se datorează stimulării β-adrenoreceptorilor cordului și α-adrenoreceptorilor vaselor periferice; - preparat vasopresor de bază în scăderi critice ale TA de diversă geneză; - în comparație cu epinefrina mai puternic stimulează α-adrenoreceptorii cu efect de vasoconstricție și majorare a TA; - acțiunea asupra β-adrenoreceptorilor cordului e mascată de bradicardia reflectorie și creșterea tonusului nervului vag, provocată de creșterea TA; - mărește ejecția cardiacă și TA, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii venoase centrale; - în urma majorării TA, crește presiunea de perfuzie în arterele coronariene, se intensifică circulația sangvină cerebrală. Indicații: 1. Diverse situații cu TA sub 40-50 mm Hg: hemoragii, traume, infarct miocardic, supradozarea deprimantelor SNC, ganglioplegicelor; infecții grave, combustii severe, embolii pulmonare, diaree masivă, după sau pe parcursul rahianesteziei. 2. În unele situații (hemoragie, plasmexodie), este obligatorie asocierea norepinefrinei cu restabilirea volumului sângelui circulant. Contraindicații: - anestezia cu halotan, ciclopropan, cloroform; - bloc atrio-ventricular total; - ateroscleroză (agravează tulburările circulatorii); - aritmii cardiace; - hipertensiune arterială; - hipovolemia; - insuficiență circulatorie acută. Reacții adverse: - bradicardie marcată; - edem pulmonar; - necroza țesuturilor la administrarea s /c sau i /m; - înrăutățirea microcirculației (necroze hipoxice). Rar se pot produce: - stimularea SNC, cefalee, palpitații, aritmii, dispnee.

2.2. POLIPEPTIDE

Polipeptidele vasoactive – o grupă relativ nouă de substanțe, ce interacționează cu celulele musculaturii netede a vaselor, evitând tipurile cunoscute de receptori. Majoritatea preparatelor ce se referă la acestea sunt hormoni polipeptidici naturali sau derivații lor. La preparatele cu durată de acțiune scurtă se referă angiotensinamida, vasopresina și derivații ei – lipresină, octapresină, terlipresină. Se consideră că, în mecanismul lor de acțiune și a altor hormoni polipeptidici, există o analogie și în membranele celulare pentru ei sunt receptori specifici (unii încă nu sunt bine caracterizați farmacologic). Prin acești receptori are loc acțiunea așa-numitor vasopresori "musculotropi". Ca și pentru AM, mecanismul acțiunii excitatoare asupra miocitelor netede constă, primar, în schimbul permeabilității membranei celulare pentru electroliți.

Angiotensinamidă

Interesul practic față de polipeptidele vasoconstrictoare a apărut după descoperirea și sintetizarea angiotensinei.

SHEMA GENERALĂ A SISTEMULUI
ANGIOTENZINOGEN-RENINĂ-ANGIOTENZINĂ

ASP-ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU-LEU-VAL-TYR-SER-R

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Angiotensinogen Renină

ASP – ARG – VAL – TYR – ILE – HIS – PRO – PHE – HIS – LEU +

Angiotensină I

+LEU – VAL – TYR – SER – R

Carboxicatepsină

ASP – ARG – VAL – TYR – ILE – HIS – PRO – PHE + HIS – LEU

Angiotensină II

În acest compartiment vor fi reprezentate doar date prescurtate despre cele mai importante particularități farmacologice ale angiotensinei cu descrierea acțiunii ei asupra sistemului cardiovascular.

Angiotensina – una din cele mai puternice substanțe vasopresoare. Ea considerabil (aproximativ de 40 ori) depășește efectul vasoconstrictor al noradrenalinei și adrenalinei. De obicei, acest preparat se administrează i/v. După o singură injecție în doză nu prea mare, TA peste 1 min. atinge nivelul maxim și peste 5 min. revine la nivelul inițial. Angiotensina II, marcată cu S^{35}, dispare rapid din patul vascular și metaboliții ei, în primul minut se determină atât în sânge, cât și în urină (Doyle și coaut., 1968). Se presupune că acest fenomen se

explică nu prin scindarea enzimatică a AT II, dar mai posibil prin legarea sau captarea lui de către țesuturi (Doyle și coaut., 1968; Haas și coaut., 1969). Dar în ultimul timp au apărut lucrări ce indică transformarea enzimatică intensivă a substanței. Perioada de înjumătățire a angiotensinei II aproximativ ajunge pînă la un minut (Ledingham, Leary 1974), Chapman și coaut. (1980) au demonstrat că la șobolanii în stare de veghe, perioada de înjumătățire a angiotensinei II exogene (10-1000 mg/kg pe 1 min.) în sânge constituie 14,8±2,5 s, iar la animalele anesteziate cu pentobarbital (60 mg/kg i/p) 23,5 ±3,5 s. Ultimul nu influența efectul presor al angiotensinei. Se presupune că mărirea perioadei de înjumătățire a angiotensinei în stare de anestezie, indusă de barbiturice, poate fi legată de micșorarea distribuirii angiotensinei la sursele de catabolism și micșorarea activității enzimelor, responsabile de metabolismul ei.

Trebuie de menționat că la utilizarea acestui polipeptid nu s-a observat hipotensia secundară, care este caracteristică pentru AM. La injectarea secundară a preparatului s-a consemnat o tahifilaxie moderat evidențiată. Atunci când angiotensina se infuzează incontinuu, TA mai frecvent poate fi menținută la nivelul cuvenit. Refractaritatea poate să se dezvolte doar în cazul administrării unor cantități mari de preparat. Angiotensina constrictă mai mult vasele precapilare. Spre deosebire de noradrenalină, ea slab acționează asupra venulelor și venelor (Goodman, Gilman, 1974).

În mai mare măsură, acțiunea vasoconstrictoare se manifestă față de vasele pielii, organelor cavității abdominale și rinichilor, și în mai mică măsură – față de vasele mușchilor scheletali, encefal și cord. În legătură cu circumstanțele indicate, se distinge o micșorare considerabilă a circulației prin vasele pielii, organelor cavității abdominale și rinichilor (Astoin, 1965; Goodman, Gilman, 1974).

Astfel, conform datelor Erbe și coaut. (1979), în cercetările asupra subiecților sănătoși, angiotensina peste 30 s după administrarea i/v, micșora circulația sangvină renală cu 60%. Diametrul arterei renale și al ramurilor ei nu se schimbă. Posibil, micșorarea circulației sangvine renale e condiționată de acțiunea polipeptidului asupra microvaselor.

Studierii influenței angiotensinei asupra vaselor cerebrale și mecanismul de acțiune al lui asupra acestor vase sunt dedicate lucrările Wei Enooh și coaut., (1978) și Edvinsson și coaut., (1979).

Administrarea i/v a preparatului pisicilor anesteziate a fost însoțită de creșterea TA sistemice și constricția vaselor arteriale ale leptomeningelui, care dispărea la restabilirea TA până la nivelul inițial prin pierderea de sânge. Ultima demonstrează că îngustarea vaselor arteriale ale leptomeningelui la acțiunea angiotensinei este o reacție de autoreglare la creșterea TA sistemice

indusă de preparat și nu este legată de acțiunea directă a acestuia asupra vaselor arteriale ale leptomeningelui. Angiotensina II provoacă spasmul segmentelor arterei izolate ale creierului în concentrația de 10^{-9} M. Reacția s-a înregistrat la vasele recoltate atât de la animale intacte, cât și cu simpatectomie. În legătură cu aceea că angiotensinamida provoacă constricția vaselor pe fundalul fenoxibenzaminei, posibil, efectul ei nu e legat de implicarea α-AR. Putem considera că angiotensinamida poate exercita acțiune modulatoare asupra autoreglării circulației cerebrale. Vasele pulmonare se contractă într-o măsură foarte mică sau chiar deloc nu se îngustează. E necesar de menționat că AT II în doza de 0,05-5mkg mărește rezistența sistemului portal al ficatului la câini (Richardson, Withrihgton, 1977). La mărirea ulterioară a dozei până la 10 și 20 mkg, acțiunea preparatului asupra rezistenței sistemului portal al ficatului nu crește. La administrarea repetată a angiotensinamidei s-a observat o tahifilaxie către acțiunea preparatului.

AT acționează asupra vaselor capacitante mai puțin decât NA, din acest motiv volumul sângelui în vene scade nesemnificativ (Forte și coaut., 1960). Asemenea norepinefrinei, angiotensinamida contribuie la micșorarea volumului sângelui circulant datorită translocării lichidului neproteic din patul circulator sangvin în spațiul interstițial (Nickerson, Sutter, 1974).

Sub influența polipeptidei se micșorează volumul sistolic al cordului (Rowike și coaut., 1972). Aceasta poate fi condiționată de mărirea tonusului vagal, în urma măririi TA și excitării baroreceptorilor (Noland și coaut., 1967), precum și constricția vaselor coronariene (Mueller și coaut., 1970).

În experiențe în vitro s-a stabilit că angiotensina mărește contracția mușchilor capilarelor ventriculului cardiac. Efect inotrop pozitiv a fost demonstrat în experiențele asupra mușchiului capilar izolat al cordului de pisică (Koch-Weser, 1964). Dar in vivo, acțiunea inotrop pozitivă a preparatului este slab evidențiată și nestabilă (Downing, Sonnenblick, 1963). Posibil, că în organismul integru, efectul inotrop al angiotensinamidei se micșorează prin acțiunea influențelor neuroreflectorii secundare, ce apar în urma efectului presor al preparatului (Haefely și coaut., 1965). La câinii anesteziați, administrarea i/v a angiotensinamidei sau injectarea ei în ventriculul lateral al encefalului provoca creșterea TA și bradicardie de scurtă durată, după care apărea o tahicardie stabilă (Sarla și coaut., 1975; Singh și coaut., 1975). După vagotomie bilaterală sau la stabilizarea artificială mecanică a TA, bradicardia primară dispărea. Posibil, bradicardia apărea ca o reacție reflectorie la mărirea TA, provocată de AT. După vagotomie și secționarea măduvei spinale la nivelul C_2, tahicardia, ca răspuns la administrarea i/v a preparatului, nu apărea. Deci tahicardia nu e condiționată de acțiunea stimulatoare directă a angiotensi-

namidei asupra miocardului, dar are provenienţă centrală. Blocada β-AR cu propranolol înlătură tahicardia, atunci când reacţia de mărire a TA se păstra. După administrarea preliminară a reserpinei sau adrenalectomia bilaterală, injectarea i/ventriculară a angiotensinamidei nu provoca nici tahicardie, nici mărirea TA. Urmează de a presupune că angiotensinamida stimulează neuronii centrali care măresc frecvenţa ritmului cardiac, iar aceasta, la rândul său, duce la eliberarea catecolaminelor din suprarenale. Cachovan şi coaut. (1976) au demonstrat că infuzia i/v a AT II (0,12-5 mkg/min. în 20 min.) subiecţilor sănătoşi nu provoca modificări veridice ale minut-volumului circulator, frecvenţei pulsului, circulaţiei în regiunea mâinilor şi rezistenţei vaselor mâinilor pe grupă în general, dar la unii subiecţi separaţi supuşi cercetării acestea, modificările lor semnificative şi direcţionate diferit. În acelaşi timp, la toţi indivizii supuşi cercetărilor sub acţiunea AT, s-a constatat mărirea considerabilă a TA, RPVG, tensiunii venoase centrale, o micşorare evidenţiată a volumului sângelui în vasele mâinilor şi umplerii venoase. Timpul de circulaţie a sângelui prin vasele mâinilor la infuzia angiotensinamidei se micşora.

La studierea influenţei AT II asupra funcţiei renale în experienţe pe câini şi în cercetările pe oameni s-a depistat că polipeptidul în doze subpresoare provoacă retenţia apei şi sodiului. Acest efect se explică prin aceea că AT, inducând biosinteza şi secreţia aldosteronului, măreşte nivelul acestuia în plasmă şi ulterior are efect antidiuretic (Beckerhoff şi coaut., 1976; Гинодман Л. М., 1980; Чипенс Г. И., 1980).

Mecanismul acţiunii vasoconstrictoare al angiotensinamidei este complicat. Posibil, un rol important îl are influenţa preparatului asupra peretelui vascular (Villamil şi coaut. 1969; Goodman, Gilman, 1974) sau asupra receptorilor angiotensinici localizaţi în el (Ряженов В. В. şi coaut., 1973; Виноградов В. М. şi coaut., 1975; Regoli, 1979). Toda şi coaut. (1978) consideră că mecanismul spasmogen al AT I, AT II şi AT III în experienţele asupra fragmentele de artere izolate de la câini e determinat de activarea unuia din aceiaşi receptori angiotensin-II-specifici ai peretelui arterial, cu atât mai mult că efectul AT I în careva măsură depinde de transformarea în AT II în peretele vascular. După Richardson şi coaut. (1971), aceşti receptori se localizează nu pe musculatura netedă a vaselor, dar în endoteliu.

În afară de acţiunea directă asupra miofibrilelor peretelui vascular, AT, după părerea unor autori (Ward, Gantieri, 1969; Ряженов В. В. şi coaut., 1973; Goodman, Gilman, 1974), excită α-AR vaselor sangvine. În cercetările in vitro s-a demonstrat că angiotensinamida potenţează efectul spasmogen al noradrenalinei şi serotoninei asupra arterelor (Moulds, Worland 1980). Preparatul posedă acţiune nespecifică de potenţare asupra contractilităţii muşchilor netezi ai

vaselor. Intensificarea efectelor periferice ale norepinefrinei la utilizarea angiotensinamidei au observat B. E. Клуша și coaut. (1976). Se presupune că, în acțiunea hipertensivă a preparatului, un careva rol îl are stimularea medulosuprarenalei cu eliberarea catecolaminelor și ameliorarea transmiterii impulsurilor în ganglionii simpatici (Ferranid și coaut., 1972; Reit, 1972; Клуша B.E. și coaut., 1975; Чипенс Г. И., 1980). Autorii consideră că AT II îmbunătățește transmiterea impulsurilor nervoase și în porțiunile postganglionare a inervației simpatice. Administrarea i/v a diferitor doze de AT II la câini anesteziați produce mărirea TA, dependentă de doza administrată, precum și mărirea considerabilă a contracțiilor cardiace care s-a observat în timpul stimulării fibrei nervoase simpatice postganglionare cardiace din dreapta. Acțiunea cronotropă pozitivă a norepinefrinei administrate i/v nu s-a modificat în timpul infuziei AT. Administrarea i/v preliminară a saralazinei (antagonist al receptorilor AT) contribuia la micșorarea răspunsului presor al preparatului, de asemenea inhiba acțiunea favorizantă a angiotensinamidei asupra transmisiei simpatice către miocard. Posibil, angiotensinamida este capabilă de a provoca facilitarea transmisiunii nervoase simpatice spre miocard, acționând asupra angiotensin-II-receptorii, care pot fi localizați în terminațiile nervoase simpatice.

AT se utilizează pentru restabilirea tensiunii arteriale în diverse stări hipotonice. Avantajul preparatului constă în aceea că el nu are acțiune aritmogenă evidențiata și nu produce necroză la contactul întâmplător cu țesuturile. Trebuie de menționat că angiotensinamida selectiv constrictă arterele patului vascular și practic nu influențează tonusul venos, de aceea ea nu contribuie la mobilizarea sângelui din vasele capacitante și nu normalizează raportul artereio-venos în sistemul microcirculator în hipotensiuni acute de diverse etiologii. Așadar, angiotensinamida poate fi considerată numai ca un preparat de substituire constrînsă a preparatelor AM la apariția refractarității vaselor către ele.

În tabelul 16 este prezentată cacracteristica angiotensinamidei ca preparat antihipotensiv.

Angiotensinamida autohtonă (hipertensina) a fost sintetizată de către autorii lituanieni. Caracteristica farmacologică și toxicologică succintă a preparatului este prezentată în lucrările B. E. Клуша și coaut., (1976), Г. И. Чипенс și coaut. (1976).

Angiotensinamida se administrează i/v lent prin infuzie picurătoare. Ea acționează într-un timp foarte scurt. Conform datelor existente, mai mult de ½ din angiotensinamida administrată se distruge în timpul unui circuit al sângelui, de aceea e recomandabilă infuzia soluției cu o anumită viteză aproximativ (0,01-0,02 mg/kg pe min.), ce asigură nivelul necesar al TA. Tensiunea sângelui trebuie măsurată în intervale scurte de timp, până nu se asigură o viteză inofensivă a administrării preparatului.

Tabelul 16

Angiotensinamida ca preparat hipertensiv
(după V. Ghicavîi şi coaut., 2012)

Definiţia	Angiotensina II este o substanţă presoare, reprezentată de o amidă ce se formează în organism din hipertensinogen – proteină plasmatică – sub influenţa reninei şi enzimei de conversie
Mecanismul de acţiune	- interacţionează cu receptorii specifici angiotensinici – II din membranele celulelor endoteliale şi musculare netede ale arterelor de diferit calibru, îndeosebi arteriolelor. Ca rezultat, provoacă efect vasoconstrictor direct; - acţionează direct asupra miocardului, cu creşterea influxului ionilor de calciu în miofibrile şi producerea efectului inotrop pozitiv (creşte contractilitatea cordului); - posedă acţiune de stimulare simpatică.
Efectele	- efect spasmogen direct, preponderent asupra arterelor; - tonusul vaselor de capacitanţă (venelor) creşte neînsemnat; - se determină o constricţie arterială mai marcată a organelor interne, rinichilor (scade fluxul sanguin renal) mai puţin a muşchilor scheletali, cordului, creierului; - la administrarea i/v – efect vasoconstrictor marcat, de 5-10 ori mai puternic în comparaţie cu norepinefrina, dar de scurtă durată – 2-3 min.; - la administrarea repetată nu provoacă tahifilaxie; - stimulează producerea aldosteronului cu retenţie în organism a ionilor de Na^+, cu creşterea volumului lichidului extracelular şi majorarea TA; - intensifică eliminarea epinefrinei din suprarenale; - stimulează centrul cardiovascular, ganglionii simpatici şi potenţează efectele periferice ale norepinefrinei; - acţiunea hipertensivă se menţine pe fundalul nesensibilităţii vaselor la catecolamine, parţial scade sau nu se modifică la administrarea a-AB şi simpatoliticelor (rezerpina), dar e potenţată de simpatomimetice; - acţiunea directă asupra cordului şi vascularizării lui practic nu se manifestă sau poate să mărească influxul ionilor de Ca^{++} cu creşterea contractilităţii, provocând o oarecare stimulare simpatică cu creşterea consumului de oxigen de către miocard; - practic nu produce aritmii.
Modul de administrare	Se administrează i/v în perfuzie 0,0005 g angiotensinamidă în 50 ml soluţie izotonă de NaCl sau soluţie glucoză de 5%. Mai mult de 50% de angiotensinamidă se distruge la un circuit sangvin, de aceea e necesară administrarea permanentă cu o viteză de 1-10 pic./min., ce asigură nivelul necesar al TA.
Indicaţiile	- stări de şoc şi colaps ce se manifestă cu tulburări vasomotorii; - şoc cardiogen. În ambele situaţii se indică atunci când sunt neeficiente simpatomimeticele; - şoc izovolemic, şoc în intoxicaţii, infecţii, come, embolia arterei pulmonare.
Reacţiile adverse	- reacţii alergice cutanate; - cefalee, ameţeli; - scăderea fluxului renal; - bradicardie, aritmii ventriculare; - hipertensiune arterială; - dureri anginoase.
Contraindicaţii	- infarct miocardic cu şoc cardiogen (cu precauţie); - şoc hipovolemic; - sensibilitate la preparat.

De obicei, angiotensinamida se diluează din considerentul conținutului în soluție finală a 10 mkg în 1ml, adică 0,5 mg în 50 ml soluție finală sau 2,5 mg în 250 ml. Se administrează preparatul cu viteza de 3-10 μg/min.; 20 picături în soluție corespund la 1ml. La necesitate se utilizează soluția mai mult sau mai puțin concentrată (1-2,5-5-20 și până 50 μg în 1ml), pentru aceasta la soluția finală se va adăuga corespunzător mai multă sau mai puțină soluție (concentrată) inițială.

Concentrația soluției și viteza infuziei trebuie de selectat astfel, încât tensiunea sistolică să fie de 90-100 mmHg. Angiotensinamida nu trebuie amestecată cu sânge sau plasmă, deoarece astfel ea repede se inactivează. În șocul hipovolemic, pierderea de sânge și plasmă trebuie substituită cu substituenți ai sângelui sau plasmei. În acidoză se utilizează hidrocarbonatul de sodiu. În acest caz se ia în considerație că arteriolele sunt spasmate și aceasta poate perturba microcirculația în țesuturi. Utilizarea angiotensinamidei este contraindicată în boala ischemică cardiacă pronunțată, în hipertensiune și ateroscleroză. Prescrierea preparatului poate fi urmată de vertij și cefalee. În insuficiența coronariană recurentă are loc micșorarea intervalului ST pe ECG, bolnavul poate prezenta acuze de durere în regiunea cordului. Uneori se constată micșorarea lucrului cardiac. La supradozarea preparatului apare o bradicardie destul de pronunțată. Mărirea bruscă a TA, la utilizarea angiotensinamidei poate fi urmată de mărirea activității reflectorii a vagului și de extrasistole ventriculare. În unele cazuri preparatul poate avea acțiune aritmogenă. În legătură cu aceea că angiotensinamida are un efect presor foarte puternic, administrarea ei rapidă favorizează creșterea bruscă a TA, ceea ce induce la o insuficiență cardiacă acută, hemoragii intracraniene și alte dereglări vital periculoase. Mai mult ca atât, din efectele adverse, sunt posibile reacții alergice cutanate, de asemenea constricția bruscă a vaselor renale și hepatice (tab. 16).

Vasopresina și derivații ei

În ultimele două decenii, vasopresina și analogii ei și-au găsit o utilizare largă în tratamentul diferitor boli și stări patologice însoțite de dereglări ale funcțiilor aparatului cardiovascular, inclusiv în hipotensiunile arteriale acute (Ettema, 2014; Gordon, 2012; Japundzic-Zigon, 2013; Kanazawa, 2013; Malikiwi, 2013; Pelletier, 2014). Aceste medicamente posedă un efect vasoconstrictor prin acțiunea mimetică asupra receptorilor V_1 localizați în mușchii netezi ai vaselor, preponderent ai arteriolelor (Hicks, 2014; Holmes, 2003, 2004; Levy, 2010; Vincent, 2016). Selipresina este un agonist selectiv al acestor receptori (Boucheix, 2013). Acțiunea vasoconstrictoare a vasopresinei și analogilor ei, determinată de stimularea receptorilor V_{1a} vasculari, este diminuată, cel puțin la nivelul vaselor renale, de către oxidul nitric și prostanoizi (Moss, 2014) (tab. 17).

Tabelul 17

Vasopresina ca preparat hipertensiv
(după V. Ghicavîi şi coaut., 2012)

Parametrul	Caracteristica	
Mecanismul de acţiune	- acţiunea vasoconstrictoare este cauzată de excitarea V_1-receptorilor din musculatura netedă vasculară; - acţiunea antidiuretică se datorează preponderent stimulării V_2-receptorilor.	
Regimul de dozare	- în sângerările din varice esofagiene – i/v prin perfuzie 100 UA vasopresină în 250 ml glucoză (1 ml conţine 0,4 UA). În primele 12 ore - câte 0,3 UA/min., în următoarele 24 ore – 0,2 UA/min., apoi câte 0,1 UA/min. următoarele 24 ore.	
Efectele farmacodinamice	- provoacă vasoconstricţie şi majorarea TA; - efectul vasoconstrictor este mai marcat la nivelul pielii şi la nivelul tubului digestiv; - vasoconstricţia splanhnică contribuie la micşorarea presiunii în circulaţia portală; - efectul hipertensiv nu este influenţat de simpatolitice şi denervare; - efectul hipertensiv este de scurtă durată; - stimulează elementele musculaturii netede ale organelor cavitare, intensifică tonusul şi peristaltismul ureterelor, vezicii urinare, căilor biliare; - provoacă vasoconstricţie coronariană cu risc de ischemie, accese de angină pectorală şi aritmii; - în calitate de preparat hipertensiv, vasopresina şi preparatele ei se folosesc rar; - acţiunea lui vasoconstrictoare cedează altor preparate hipertensive.	
Indicaţiile	- hemoragii din varicele esofagiene; - hemoragii gastrointestinale (gastrită hemoragică etc.); - intervenţii chirurgicale la pacienţi cu hipertensiune portală; - profilaxia şi stoparea hemoragiilor după intervenţii ginecologice şi asupra cavităţii abdominale.	
Contraindicaţiile şi precauţiile	- cardiopatia ischemică; - epilepsia; - sarcina, gestoze;	- hipertensiunea arterială; - rinita alergică.
Reacţiile adverse	- dureri abdominale, diaree; - palpitaţii cardiace, aritmii; - cefalee;	- agravarea insuficienţei coronariene cu crize de angină pectorală.

Octapresina (Op) și porlizina (Pl) – derivați polipeptidici ai hormonului vasopresina, care este secretat de lobul posterior al hipofizei și posedă cel puțin două funcții: asigură reabsorbția apei în porțiunile distale ale canaliculelor renale și participă în reglarea tonusului vascular. Vasopresina posedă capacitatea de a excita elementele cu musculatură netedă ale organelor cavitare (intestin, vizica urinară, vase) și, datorită acesteia, mărește tonusul și peristaltismul intestinului, vezicii urinare, căilor biliare și urinare, constrictă vasele și mărește TA. Acțiunea acestui hormon e direcționată asupra substratului contractil al miocitelor netede și nu depinde de caracterul inervației lor. O proprietate negativă a vasopresinei este efectul coronaroconstrictor. În legătură cu aceasta, ei i se atribuie o mare atenție în geneza acceselor de angină pectorală. În calitatea de agent hipertensiv, vasopresina și-a găsit utilizare limitată în practica medicală. Acestui fapt contribuie de asemenea și efectul diuretic pronunțat al hormonului, iar acțiunea presorie a vasopresinei cedează altor substanțe hipertensive (tab. 17).

Utilizarea vasopresinei în tratamentul hipotensiunii arteriale acute din cadrul șocului septic nu contribuie la micșorarea necesității de catecolamine, deși se remarcă o oarecare diminuare a dezvoltării aritmiilor cardiace (Reardon, 2014). În șocul septic, vasopresina poate fi utilizată în doze mici (0,01-0,04 U/min.), care nu compromit circulația splanhnică și coronariană, doar ca preparat de linia a doua (Ciobanu G., 2011). În tratamentul hipotensiunii arteriale acute, necesitatea de vasopresină este micșorată de coadministrarea hidrocortizonului (Gordon, 2014).

Rata mortalității pacienților la utilizarea vasopresinei în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute de diversă origine (șoc septic (Dunser, 2003; Lauzier, 2006; Malay, 1999; Morelli, 2009; Russel, 2008), șoc după intervenții chirurgicale (Luckner, 2006), șoc circulator la copii (Choong, 2009)) este aceeași ca și la utilizarea placebo, terlipresinei și norepinefrinei (Havel, 2011).

Dar în baza vasopresinei au fost sintetizați un șir de derivați, ce posedă avantaje semnificative față de aceasta. Astfel de substanțe sunt octapresina (2-fenilalanin-8-lizn-vasopresina, PLV – 2, felepresina), porlizina, terlipresina și lipresina (lisin-8-vasopresina, sintopresina). Ele sunt analizate ca niște substanțe de perspectivă; valorificarea lor preliminară în practica medicală a fost destul de înaltă. În tabelul 18 este prezentată caracteristica farmacologică a acestora.

Octapresina, ca vasoconstrictor, e aproximativ de 5 ori mai puternică decât vasopresina, iar efectul antidiuretic dăunător în tratamentul șocului traumatic, e de 10-14 ori mai slab. Conform datelor experimentale, porlisina exercită un efect antidiuretic mult mai slab, iar proprietățile vasopresoare ale ei sunt de 6 ori mai mari decât ale octapresinei. Un interes deosebit provoacă analogul cu modificare triplă - (2-fenilalanin, 3-izoleucin, 8-ornitin) – vasopresina, care are efectul antidiuretic cel mai redus (Чипенс Г. И., 1980).

Tabelul 18

Octapresina (felipresina) şi terlipresina ca preparate hipertensive
(după V. Ghicavîi şi coaut., 2012)

Efectele farmacodinamice	1. Ca vasoconstrictor, octapresina este de 5 ori mai puternică ca vasopresina, iar efectul antidiuretic este de 10-14 ori mai slab. Porlizina provoacă efect antidiuretic şi mai slab, iar acţiunea ei vasoconstrictoare e de 6 ori mai mare ca a octapresinei. 2. Pot mobiliza o cantitate impunătoare de sânge, depozitat în vasele de capacitanţă şi de a-l implica în circuitul activ fără creşterea esenţială a rezistenţei periferice vasculare. 3. În urma creşterii refluxului venos şi afluxului sângelui spre cord, se măreşte presiunea în compartimentul drept al cordului şi în circuitul mic, la fel şi în volumul sângelui circulant şi debitul cardiac. 4. În patologia ventriculului stâng, această acţiune e nedorită şi poate favoriza dezvoltarea edemului pulmonar – e necesară asocierea cu substanţe cardiostimulante.
Indicaţiile	1. Preîntâmpinarea stărilor de şoc 2. Reducerea circuitului portal 3. Lichidarea atoniilor postoperatorii 4. Hemoragii gastrointestinale 5. Cu scop diagnostic

Aşadar, includerea unor modificări în structura hormonului natural – vasopresina – a permis obţinerea unor substanţe sintetice originale cu un mare nivel de activitate necesară. După cum indică Г. И. Чипенс (1980), aceşti analogi sunt utilizaţi în medicină pentru prevenirea stărilor de şoc, micşorarea circulaţiei portale, lichidarea atonilor postoperatorii, oprirea hemoragiilor în tractul gastrointestinal, pentru diagnostic şi alte scopuri. Aşa, pe şobolani anesteziaţi cu şoc, provocat prin hemoragie sau ischemia intestinului, administrarea i/v a analogului sintetic a vasopresinei –(2-fenilalaninei, 8-ornitin)-vasopresina (50 UA/min. timp de 60 min.) – s-a manifestat în dependenţă de doză cu mărirea supravieţuirii şobolanilor, cu modificarea TA sub formă de platou, normalizarea valorilor hematocritului numai în şocul hemoragic, restabilirea tonusului arteriolelor şi venulelor intestinului, micşorarea hiperreactivităţii microvasculare, de asemenea cu restabilirea perfuziei capilare. Conform datelor Norberg şi coaut. (1972), octapresina în concentraţie 0,0125 UA/ml a provocat la şobolani anesteziaţi micşorarea circulaţiei intradermale atât în normă, cât şi după denervarea pielii capului prin secţionarea bilaterală a ganglionilor cervicali. Efectul vasoconstrictor al octapresinei după denervare nu s-a schimbat, iar micşorarea circulaţiei sangvine, indusă de NA, s-a mărit. Administrarea i/m 2,5mg a α-AB fentolamină diminua acţiunea vasoconstrictoare a NA, dar nu a influenţat efectul octapresinei. Aşadar, efectul vasoconstrictor al norepinefrinei şi octapresinei, după cum menţionează autorii, se realizează prin mecanisme

diferite. Pe artera centrală izolată a urechii iepurelui perfuzată, administrarea extraluminală a octapresinei în concentrația de 0,0001-0,01 UA/ml a potențat efectul vasoconstrictor al norepinefrinei și epinefrinei în concentrația de 0,1 mkg/ml i/arterial sau 0,05 mkg/ml extravazal (Gerke și coaut., 1977). Administrarea preliminară a dezoxicorticosteron acetat, nialamidei sau denervarea chirurgicală a lojei arteriale a urechii nu influențau asupra efectului de potențare în privința efectelor spasmogene ale catecolaminelor studiate asupra mușchilor netezi ai peretelui vascular al arterei centrale a urechii. Așadar, efectul de potențare a octapresinei nu e legat cu influența lui posibilă asupra intensității captării neuronale a catecolaminelor sau modificarea activității MAO. Asupra arterelor perfuzate izolate, recoltate din coadă de șobolan, la administrarea repetată a dozelor crescânde sau dozelor identice, precum și la infuzarea permanentă a octapresinei, s-a stabilit tahifilaxia, care se înlătură cu cocaină (Frost și coaut., 1976). Reserpinizarea micșora răspunsul la prima administrare a octapresinei, dar nu influența asupra vitezei de apariție a tahifilaxiei. După administrarea octapresinei se intensificau reacțiile la adrenalină, noradrenalină, serotonină și stimularea electrică. Fentolamina micșora nesemnificativ efectul octapresinei și complet înlătura acțiunea adrenalinei, noradrenalinei și serotoninei. Autorii presupun că acțiunea octapresinei, cît și tahifilaxia la administrarea ei repetată, după mecanisme se aseamănă cu efectul angiotensinei.

În experiențe pe șobolani aflați în stare de șoc, s-a demonstrat că octapresina asigură o circulație sangvină mai bună prin capilare și în mai mare măsură decât norepinefrina și angiotensina, măresc returul venos. Fenilalanina-lisina-vasopresina scade reacția vaselor la adrenalină și menține un tonus suficient a venelor la animale în timpul șocului (Hershey și coaut., 1965). Preparatul facilitează supravețuirea șobolanilor, aflați în stare de șoc. Acest efect crește la administrarea asociată a octapeptidei și isoproternolului (Hershey și coaut., 1968).

În experiențe pe câini s-a demonstrat că, după utilizarea preparatului, scade minut-volumul circulator, frecvența contracțiilor cardiace, circulația coronariană și utilizarea O_2 de către miocard. Rezistența vaselor pulmonare și coronariene crește. Efectul vasoconstrictor coronarian al octapresinei este foarte nedorit la acțiunea lui sistemică și întrucâtva micșorează posibilitatea utilizării preparatului în calitate de substanță hipertensivă.

La utilizarea terlipresinei, mortalitatea pacienților nu înregistrează deosebiri semnificative statistic, comparativ cu placebo și norepinefrina (Albanese, 2005; Boccara, 2003; Morelli, 2008, 2009; Yildizdas, 2004, 2008).

Spre deosebire de AM și angiotensină, octapresina și POR-8 se caracterizează prin influența relativ slabă asupra segmentului arterial al patului vascular și efectul evidențiat venotonic. După cum indică B. M. Виноградов și coaut. (1975), în limitele porțiunii terminale a patului (sistemul microcirculator), diferențele sunt următoare:

Vasele postcapilare:
octapresina > noradrenalina > angiotensina;

Vasele precapilare:
angiotensina > noradrenalina > octapresina;

Datorită acestor proprietăți, octapresina și POR-8 sunt capabile de a mobiliza o mare cantitate de sânge, depozitat în vasele capacitante, și să o încadreze în circulația sangvină activă fără mărirea concomitentă a RPVG. În experiențe cu octapresina s-a stabilit că preparatul micșorează nesemnificativ circulația sangvină în piele și mușchi, o mărește în rinichi și cord și micșorează tensiunea în vena portă. În consecința măririi returului venos și aportului de sânge spre cord, întrucâtva se mărește tensiunea în cordul drept și circulația mică; crește volumul sistolic și minut-volumul circulator. În atonia ventriculului stâng, această acțiune a peptidelor este nedorită și poate duce la dezvoltarea edemului pulmonar. De aceea este necesară asocierea octapresinei și POR-8 cu substanțele cardiostimulatoare la posibila suspectare a insuficienței în cordul stâng. Acțiunea acestor peptide este larg studiată în șocul experimental și mai puțin în clinică.

Drept exemplu în diversitatea acțiunii unui șir de vasopresori asupra microcirculației în șoc pot servi datele din tabelul 19.

Tabelul 19

Influența substanțelor vasopresive asupra microcirculației în șocul hemoragic
(după Hershey și coaut., 1965)

Indicele	Control (șoc)	Terapia experimentală		
		Noradrenalină	Angiotensină	Octapresină
Constricția arteriolelor	+++	++++	+++	+
Circuitul capilar	scazut	Se micșorează	Se micșorează	Se restabilește
Reactivitatea vaselor la adrenalină	mărită	mărită	scăzută	În normă
Motorica proprie a vaselor (vasomotia)	lipsește	lipsește	lipsește	Prezentă
Tonusul venulelor (lumenul lor)	dilatat	dilatat	atonia	Normal
Staza – peteșii	+++	++++	+++	+

Notă: Cantitatea (+) arată gradul de manifestare a fenomenului

Conform datelor literaturii (Виноградов В. М., 1975), experiența clinică arată că în doze mari octapresina (asemănător vasopresinei) poate induce spasmul vaselor coronariene. Aprecierea finală a acestei substanțe, ca și a POR-8, încă nu a fost determinată. Experiența utilizării POR-8 pe fundal de anestezie

cu halotan la răniții cu manifestări de șoc a demonstrat că infuzia i/v a peptidului nu este însoțită de modificarea ECG, hipoxia miocardului, dereglări de ritm, acumulare de lactat „anaerob" în sânge.

Clinic, s-a determinat că POR-8 și octapresina au acțiune tonizantă asupra sistemului de presiune joasă și pot fi prețioase ca adaos la terapia prin infuzie a șocului hipovolemic. În doze mari, ambele polipeptide inițiază să manifeste o influență spasmogenă evidențiată și asupra porțiunii precapilare a patului vascular, mărind RPVG și provocând dereglări microcirculatorii. Octapresina s-a studiat în clinică cu scopul substituirii adrenalinei în anestezia locala prin infiltrare. Utilizarea ei în anestezia locală are avantaje vădite față de angiotensină, deoarece preparatul foarte rar provoacă aritmii și selectiv acționează asupra porțiunii postcapilare a patului vascular (Hunter, Gordon, 1966). Însă în experiențele pe câini uneori apăreau aritmii la utilizarea concomitentă a PLV-2 cu halotan și ciclopropan (Bosomworth, 1965). În legătură cu aceea că octapeptidul dat induce îngustarea vaselor postcapilare, el reține semnificativ absorbția anestezicelor locale datorită încetinirii scurgerii sângelui din capilare. E important de menționat că PLV-2 cedează adrenalinei ca hemostatic.

Vasopresina și derivații ei posedă totuși și unele efecte adverse, în special hemodinamice – micșorează lucrul ventriculului stâng, volumul sistolic și fluxul sangvin coronarian datorită creșterii rezistenței vaselor coronariene, micșorării FCC, dezvoltării aritmiei sinusale și, consecutiv, scad MVC; constrictă vasele cerebrale și exercită o acțiune antidiuretică exprimată. Este remarcabil faptul că, deși selipresina stimulează selectiv receptorii V1a, modificările hemodinamice sunt similare cu cele provocate de vasopresină și terlipresină (Boucheix, 2013). Utilizarea vasopresinei pe parcursul efectuării bypass-ului cardiopulmonar experimental este însoțită de dereglări ischemice ale microcirculației mucoasei recto-sigmoidale, determinate de creșterea expresiei locale a endotelinei-1 și receptorilor endotelinici A și B (Bomberg, 2014). La utilizarea analogilor vasopresinei pe fundalul anesteziei generale, are loc creșterea frecvenței reacțiilor adverse. Deși previne dezvoltarea hipotensiunii arteriale pe parcursul unor intervenții chirurgicale efectuate sub anestezie generală, vasopresina dereglează oxigenarea creierului (Cho, 2013).

Absența acțiunilor benefice asupra cordului limitează posibilitățile de utilizare a preparatelor hormonale ale neurohipofizei în tratamentul șocului, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă. Unii cercetărori le recomandă doar în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute determinate de dereglarea tonusului vascular (Boucheix, 2013; Kimmoun, 2013), iar alții consideră că utilizarea vasopresieni și analogilor ei în tratamentul acestor stări nu prezintă nici beneficii, nici prejudicii (Shivanna, 2013).

CAPITOLUL III
MEDICAMENTELE CU DURATĂ DE ACŢIUNE MEDIE

Din medicamentele cu durată de acţiune medie fac parte aşa adrenomimetice ca fenilefrină, izoprenalină şi de asemenea polipeptidul glucagon. Durata efectului hipertensiv al acestor preparate este, în dependenţă de calea de administrare, de 20-90 min. Ele se injectează i/v (bolus sau perfuzie), i/m şi s/c. Substanţele cu durată de acţiune medie pot fi utilizate atât în staţionar, cât şi la etapa prespitalicească.

3.1. ADRENOMIMETICE

Fenilefrină

După structura chimică, fenilefrina (mezaton) este asemănătoare cu epinefrina, dar nu este o catecolamină. Acest preparat acţionează preponderent asupra α_1-AR (Lefkowitr M. T., Hoffman W., 1980) şi, într-o măsură mai mică, activează β-AR cordului (Браничевский Л. Л., 1980). Influenţa directă a preparatului asupra AR are un rol decisiv în mecanismul de acţiune asupra TA, cu toate că în oarecare măsură el favorizează şi eliberarea noradrenalinei.

Fenilefrina măreşte TA sistolică şi diastolică. Acest efect se manifestă atât în cadrul experimentelor, cât şi în clinică. La administrarea i/v a preparatului acţiunea hipertensivă durează 20 min., iar la cea s/c – 50 min. Necesită de menţionat că, după hipertensiune, condiţionată de administrarea fenilefrinei, TA se poate micşora mai jos de nivelul iniţial. Astfel, în experimentele lui Б. И. Парий (1973), efectuate asupra pisicilor anesteziate cu uretan, la administrarea i/v a fenilefrinei după o mărire semnificativă a TA s-a observat micşorarea acestui indice mai jos de nivelul iniţial. Mai sus s-a menţionat că micşorarea TA după hipertensiunea primară deseori se întâlneşte la utilizarea AM. Acest fenomen poate fi explicat printr-un şir de cauze. În particular, aceasta poate fi determinată de acţiunea acestor substanţe asupra β_2- AR vaselor periferice (Ahlquist R. P., 1966). Dar hipotensiunea, determinată de activarea de către adrenomimetice a β-AR, apare, de regulă, după câteva minute după administrare. Luând în consideraţie cele expuse anterior, precum şi părerea majorităţii autorilor, fenilefrina este mai mult un α-AM, hipotensiunea secundară, probabil, poate fi explicată în felul următor: fenilefrina activează α_2-AR presinaptici, şi, după principiul feed-back negativ, micşorează eliberarea mediatorului endogen, determinând micşorarea considerabilă a influenţei simpaticotrope asupra vaselor.

La utilizarea fenilefrinei se observă o bradicardie reflectorie bazată pe efectul presor al preparatului (Парий Б. И., 1970), care poate fi prevenită cu atropină. Date similare au fost obținute de către Г. Н. Мадаминов (1980). La utilizarea preparatului, minut-volumul circulator se micşorează moderat, iar RPVG se măreşte semnificativ. Fluxul sangvin prin vasele renale, ale encefalului, membrelor şi ale pielii se micşorează. Dar în experimente pe câini Н. П. Фомочкин şi coaut. (1977) au demonstrat că viteza volumetrică a fluxului sangvin cerebral inițial se măreşte, iar ulterior se micşorează. Aceleaşi modificări au fost determinate şi referitor la presiunea parțială a oxigenului în sângele afluent din encefal.

Efectul venoconstrictor al preparatului este puțin exprimat, de aceea mărirea tensiunii venoase este nesemnificativă. Vasele pulmonare se constrictă, iar tensiunea în artera pulmonară se măreşte. Fluxul sangvin coronarian se măreşte. Fenilefrina măreşte forța contracțiilor cardiace. Acest efect inotrop pozitiv este prevenit de către β-AB ș,i în mai măsură mică, de către α-AB (Govier W. C., 1968). Efectul stimulant al fenilefrinei în privința β-AR este indicat de către Л. Л. Браничевский (1980). Endon S. E. (1976) a expus părerea că toate AM au efect cardiostimulator. Dacă substanțele se utilizează în concentrații mici, atunci această acțiune se exercită prin intermediul β-AR, iar la utilizarea concentrațiilor mari – prin α-AR miocardului.

Perfuzia intravenoasă a fenilefrinei la iepuri tineri măreşte tensiunea arterială şi fluxul sangvin cerebral fără modificări ale volumului şi ale oxigenării sanguine cerebrale (Koyama, 1990). Aceasta sugerează că fenilefrina măreşte rezistența vasculară, ceea ce poate determina rupturi ale vaselor fragile ale nou-născuților prematuri.

Spre deosebire de epinefrină şi norepinefrină, fenilefrina posedă o careva acțiune antiaritmică. Acest efect este determinat de mărirea tonusului nervului vag. Dar, în experimentele asupra ventriculelor izolate de cobai, a fost observat efectul chiniform al fenilefrinei (Govier W. C. et al., 1966). Necesită de menționat că în experimentele pe şoareci cu utilizarea modelului aritmiei calcice Б. И. Парий (1973) nu a observat efectul antiaritmic al fenilefrinei.

După Smith şi Corbascio (1970), fenilefrina, asemănător multor AM, induce o hiperglicemie, pe când nivelul plasmatic al acizilor graşi neesterificați nu se modifică. Т. Л. Быховцева (1963) şi Б. И. Парий (1970) în experimente pe iepuri nu au remarcat mărirea glucozei în sânge.

Fenilefrina exercită o acțiune exprimată asupra regimului de oxigenare al organismului. În experimentele lui V. I. Ghicavîi, Е. А. Мухин (1969) şi Б. И. Парий (1970) s-a demonstrat că sub influența preparatului se măreşte consumul oxigenului de către şobolani. Б. И. Парий (1973), în experimente asupra pisicilor sub anestezie cu uretan, a constatat că AM măreşte oxige-

narea sângelui arterial imediat după injectare. O creştere nesemnificativă a oxihemoglobinei s-a observat şi la minutul al 15-lea (fig. 9).

Modificările gradului de oxigenare a sângelui venos sub influenţa fenilefrinei erau bifazice. La al 2-lea minut după administrarea preparatului s-a observat mărirea conţinutului de O_2 în sângele venos. Mai apoi, procentul oxihemoglobinei în sângele venos treptat se micşora şi, la minutul al 15-lea, era mai jos decât cel iniţial. Modificările oxigenării sângelui venos sub influenţa fenilefrinei au determinat modificările diferenţei arterio-venoase şi ale coeficientului de utilizare a oxigenului pe porţiunea aortă–vena cavă posterioară. Astfel, la al 2-lea minut după utilizarea fenilefrinei aceşti indici statistic se micşorau semnificativ, iar apoi se observa mărirea lor.

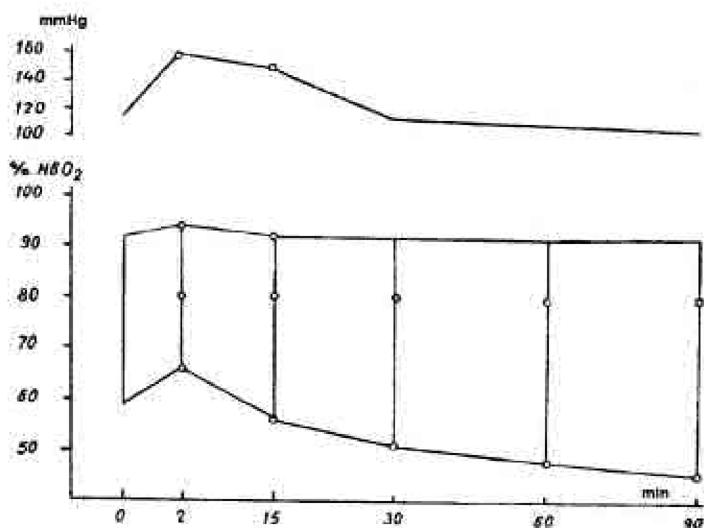


Fig. 9. *Modificarea TA şi a unor indici ai regimului de oxigenare la administrarea fenilefrinei (0,1 mg/kg). De sus în jos: TA, saturaţia în oxigen a sângelui arterial, saturaţia în oxigen a sângelui venos. Liniile verticale – diferenţa artero-venoasă a oxigenului* (După Ghicavîi V.I., 1971)

Date analogice a obţinut şi К. И. Бендер (1966), care, în experimente pe iepuri, a stabilit că fenilefrina favorizează mărirea oxigenării sângelui arterial şi micşorarea acestea în sângele venos. Urmare a acestor modificări, a fost mărirea diferenţei arterio-venoase a oxigenului. Dar К. И. Бендер nu indică creşterea iniţială a oxigenării sângelui venos. Aceasta e legat cu aceea că în experimentele lui, indicii se înregistrau la minutul al 10-lea după administrarea preparatului. Micşorarea conţinutului O_2 în sângele venos este, probabil, o consecinţă a efectului calorigen al fenilefrinei (Бендер К. И., 1966). Mărirea iniţială a oxigenării, observată de Б. И. Парий (1973) la administrarea fenile-

frinei se explică, posibil, prin constricția vaselor circulației mari, ceea ce duce la dereglarea trecerii O_2 în țesuturi.

În experimente asupra câinilor В. В. Михайлов (1975) a determinat că, sub influența fenilefrinei conținutul de CO_2 în sângele arterial se micșorează, pH nu se modifică, iar deficitul bazelor tampon se mărește cu micșorarea concomitentă a bicarbonaților standard și adevărat.

V. I. Ghicavîi (1971) a cercetat influența fenilefrinei asupra respirației tisulare a encefalului, cordului, ficatului și rinichilor după 20 min. de la administrarea intraperitoneală la șobolani (tab. 4). Consumul oxigenului de către encefal, ficat, cord, rinichi s-a mărit semnificativ. Acest efect al fenilefrinei poate fi rezultatul influenței lui excitatoare asupra AR țesuturilor acestor organe și, posibil, e legat de urmările schimbărilor circulației sangvine tisulare. La utilizarea fenilefrinei, de rând cu mărirea utilizării O_2, se mărea și eliminarea CO_2 de către țesuturile studiate. Pentru o caracterizare mai completă a proceselor oxidative, s-a determinat și coeficientul respirator. Cum se observă din tabelul 4, pentru acest indice în acest caz este caracteristică tendința spre mărire, care a fost semnificativă statistic pentru țesuturile creierului și cordului și nesemnificativă pentru ficat și rinichi. Acest caracter al modificărilor calitative ale proceselor oxidative ale encefalului și cordului sub influența fenilefrinei, posibil, e condiționat de reorganizarea utilizării componenților schimbului energetic, și, posibil, de oxidarea produselor metabolismului incomplet.

Influența fenilefrinei asupra nivelului metabolismului în țesuturile organelor interne ale iepurelui a fost cercetată și de către К. И. Бендер (1966). S-a demonstrat că la influența dozelor mici de preparat, utilizarea O_2 și eliminarea CO_2 de către țesuturile cordului și ficatului se mărea, iar de către țesuturile renale, ale encefalului și ale mușchilor scheletici – puțin se micșora. Modificări similare au fost determinate și la utilizarea dozelor mari de fenilefrină, dar ele au fost mai puțin exprimate.

К. И. Бендер (1980) a determinat că, sub influența dozelor mici de AM, în țesuturile encefalului și mușchilor scheletici oxidarea liberă predomină semnificativ asupra celei de fosforilare. În dependență de doza utilizată, se modifică și caracterul proceselor glicolitice în țesuturile organelor interne. La acțiunea dozelor mici de preparat, procesele de glicoliză în țesuturile renale nu se modificau; micșorarea lor s-a observat în țesuturile hepatice, o careva mărire – în țesuturile cardiace și o mărire semnificativă – în țesutul cerebral. Din toate acestea autorul a conchis că fenilefrina mărește nivelul proceselor metabolice în țesuturile organelor interne, mărește valoarea energetică a respirației și micșorează această valoare la utilizarea dozelor mari.

Б. И. Парий (1973) pentru prima dată a determinat efectul protector al fenilefrinei la acțiunea toxică a oxigenului hiperbar. Sub influența acestui preparat s-a micșorat mortalitatea la animale, în afară de aceasta, s-a micșorat

numărul convulsiilor raportate la un şobolan. Dar fenilefrina practic nu a modificat timpul de apariţie a convulsiilor. Schimbările histologice în plămânii acestor animale erau mai puţin pronunţate decât la cele de control, dar, în acest caz, de rând cu ţesut pulmonar normal, se întâlneau şi porţiuni cu îngroşarea sau ruperea septurilor interalveolare (fig. 10, 11). Modificările histologice în miocard, ficat şi rinichi la fel au fost mai puţin exprimate comparativ cu animalele de control.

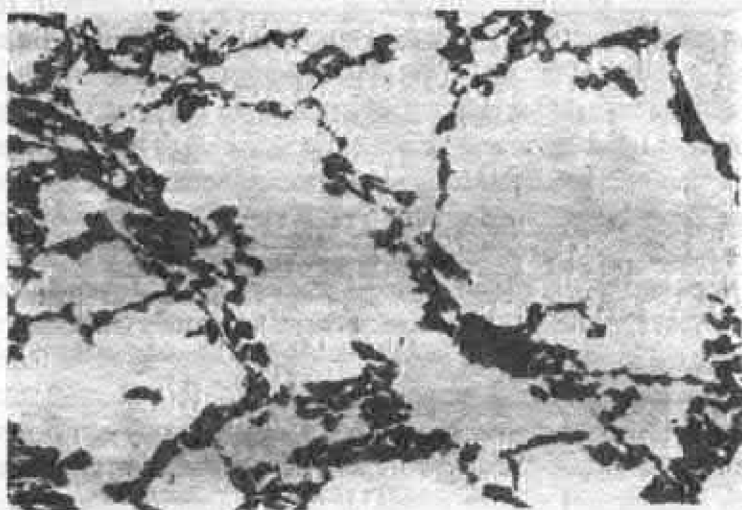


Fig. 10. *Preparatul microscopic al pulmonilor şobolanului neprotejat. Alveole dilatate emfizematos. Ruperea septurilor interalveolare. H-E, x80* (După Парий Б. И., 1973)

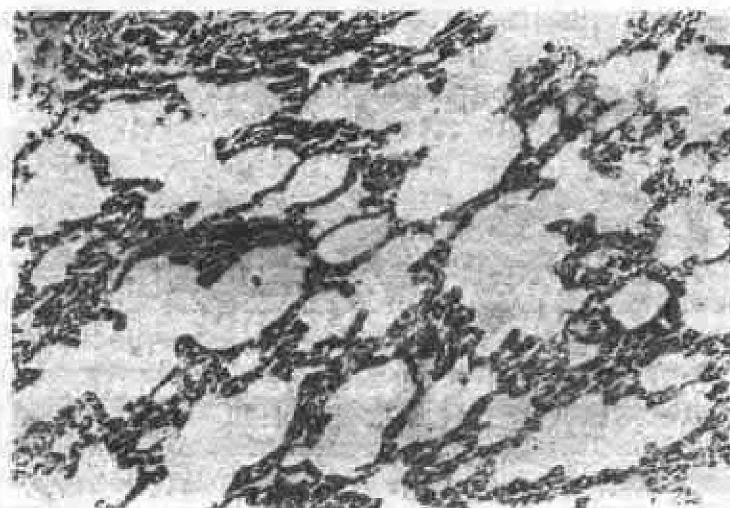


Fig. 11. *Preparatul microscopic al pulmonilor şobolanului protejat cu fenilefrină. Alveole dilatate emfizematos. Îngroşarea moderată a septurilor interalveolare. Sectoare mici cu atelectazie. H-E, x80* (După Парий Б. И., 1973)

Ischemia tranzitorie și de scurtă durată a miocardului asigură o acțiune cardioprotectoare la o ischemie succesoare de lungă durată, fenomen numit precondiționare ischemică (Wei, 2015). Precondiționarea ischemică provocată prin administrarea fenilefrinei la șoareci, la expunerea ulterioară a animalelor la stimularea hipertrofică prin constricția transversală a aortei, a determinat micșorarea raportului dintre greutatea miocardului și greutatea corpului. Cercetătorii concluzionează că precondiționarea cu factori hipertrofici exercită acțiune antihipertrofică și încetinește progresarea insuficienței cardiace (Wei, 2015). Conform opiniei lui Maslov și coaut. (2015), acțiunea cardioprotectoare a fenilefrinei depinde de sinteza sporită a speciilor reactive de oxigen. Totuși Mourouzis și coaut. (2014) pun în discuție acțiunea cardioprotectivă a agoniștilor α1-adrenergici, determinând că postcondiționarea cu fenilefrină mărește lezarea miocardului.

Han și coaut. (2015), în experimente pe șobolani supuși iradierii locale a regiunii capului și gâtului, au demonstrat că fenilefrina (5 mg/kg) poate proteja glandele submandibulare de apoptoză. Fenomenul poate fi explicat prin mărirea expresiei AQP5 și micșorarea activării JNK. Autorii conchid că pretratarea cu fenilefrină la pacienții supuși radioterapiei poate fi eficientă în profilaxia sialoadenitei induse de iradiere.

În sepsis, suprastimularea simpatică prelungită poate provoca hipotensiune arterială refractară la vasopresoare. Utilizarea fenilefrinei în asociere cu clonidina la oi cu sepsis experimental, provocat prin administrarea i/v a Escherichia Coli timp de 32 ore, a determinat micșorarea activității nervilor simpatici renali și păstrarea reactivității vasculare la fenilefrină cu stabilizarea valorilor tensiunii arteriale (Lankadeva, 2015).

Fenilefrina se utilizează în hipotensiuni acute de etiologie variată, de regulă, cu RPVG micșorată. Preparatul poate fi administrat i/v în perfuzie cu viteza de la 3-4 până la 40 mg/h. Înainte de infuzie, 40-100 mg de vasopresor se diluează într-un litru soluție glucoză de 5%. Un avantaj important al fenilefrinei este posibilitatea de administrare i/m și s/c câte 5-10mg (0,5-1ml sol. 1%).

Fenilefrina poate fi utilizată pentru menținerea valorilor adecvate ale TA pe parcursul anesteziei rahidiene pentru operația cezariană (Butwick, 2015). Eficacitatea fenilefrinei în acest caz se explică și prin mărirea fluxului sangvin al placentei și a aportului de oxigen, de asemenea prin inofensivitatea înaltă față de făt (Xu, 2014). Dar în acest caz remediul poate micșora reflector frecvența contracțiilor cardiace și debitul cardiac la mamă (Ngan Kee, 2015).

Odekon și coaut. (2015) au determinat că dozele fenilefrinei, necesare pentru menținerea valorilor normale ale TA sistemice după anestezia rahidiană, sunt afectate de genotipul $ADRB_2$, dar într-o măsură mai mică decât cele ale efedrinei.

Eficacitatea fenilefrinei pentru menţinerea valorilor adecvate ale TA pe parcursul anesteziei rahidiene pentru operaţia cezariană poate fi mărită prin administrarea dozelor mai mari decât cele tradiţionale (100 µg). Mohta şi coaut. (2015) au comparat efectele a trei doze iniţiale de fenilefrină (100 µg, 125 µg şi 150 µg), utilizate cu scop de tratament al hipotensiunii arteriale post-spinale la paciente supuse intervenţiei chirurgicale cezariene. Deşi valorile TA sistolice la utilizarea dozei iniţiale de 150 µg fenilefrină erau mai mari la unele etape de monitorizare, nu au fost determinate deosebiri semnificative în eficacitatea primului bolus de fenilefrină, dozele suplimentare şi numărul dozelor suplimentare de fenilefrină, şi numărul de stări de hipotensiune. Numărul pacientelor care au dezvoltat hipertensiune sau bradicardie reactive, efectele adverse maternale şi ale noi-născuţilor în toate loturile nu s-au deosebit semnificativ.

Ngan Kee şi coaut. (2015) au comparat utilizarea fenilefrinei şi norepinefrinei, administrate cu ajutorul perfuziei controlate cu computerul, pentru menţinerea valorilor adecvate ale TA pe parcursul anesteziei rahidiene pentru operaţia cezariană. Cercetătorii au determinat că norepinefrina este eficientă pentru menţinerea TA şi utilizarea ei este însoţită de o frecvenţă a contracţiilor cardiace şi un debit cardiac mai mare, comparativ cu utilizarea fenilefrinei.

Utilizarea topică a fenilefrinei clorhidrat, ca medicament decongestativ conjunctival la pacienţi cu boli ale sistemului cardiovascular, este de obicei efectuată cu precauţie. Efectuând un reviu sistematic şi o metaanaliză a utilizării locale a fenilefrinei clorhidrat în sol. 2,5% la pacienţii oftalmologici, Stavert şi coaut. (2015) nu au depistat careva modificări importante clinic ale TA şi FCC. În concentraţie de 10%, fenilefrina clorhidrat determină modificări de scurtă durată ale acestor parametri. Astfel, autorii ajung la concluzia că utilizarea de rutină a sol. 2,5% este inofensivă.

Există un şir de publicaţii ştiinţifice care relatează despre capacitatea simpatomimeticelor, inclusiv a fenilefrinei, de a provoca accidente vasculare cerebrale. Hemoragiile intracraniene pot fi provocate de administrarea fenilefrinei pe diferite căi: per os – la utilizarea pentru tratamentul „răcelii" a medicamentelor combinate ce conţin fenilefrină (Tark, 2014; Cantu, 2003), nazală şi conjunctivală – la utilizarea decongestivelor (Weisberg, 1993), intravenoasă – la utilizarea fenilefrinei pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale (Ranasinghe, 2008) şi intracavernoasă – pentru tratamentul priapismului (Davila, 2008). Deoarece fenilefrina este una din substanţele medicamentoase din compoziţia preparatelor combinate împotriva „răcelii" ca, de regulă, conţin şi paracetamol, necesită de menţionat, că derivatul paraaminofenolului măreşte biodisponibilitatea adrenomimeticului (Atkinson, 2014), respectiv măreşte pericolul apariţiei efectelor adverse ale fenilefrinei. Hemo-

ragiile intracraniene la utilizarea fenilefrinei mai frecvent se întâlnesc la femei. Accidentele vasculare cerebrale provocate de fenilefrină se pot manifesta în diferite forme – hemoragii subarahnoidiene, hemoragii intracerebrale, accidente vasculare cerebrale ischemice și sindrom vasoconstrictor cerebral (Tark, 2014; Bousser, 2001; Calabrese, 2007; Ducros, 2007; Singhal, 2004).

Izoprenalină

Izoprenalina (izoproterenol, izadrina), ca și epinefrina, se referă la grupul catecolaminelor. Acest preparat este un excitator specific al β_1-și β_2-AR. În legătură cu aceasta, la utilizarea catecolaminei crește puterea și frecvența contracțiilor cardiace. Ultima e legată de influența preponderentă a preparatului asupra conductorului cardiac al ritmului. Efectul cronotrop pozitiv al izoprenalinei se remarcă asupra celulelor cordului izolate din culturile tisulare ale embrionului de găină. Acest fapt ne demonstrează că β-AR se formează chiar și în absența terminațiunilor adrenergice. La utilizarea izoprenalinei se măresc VS și MVC (Мадаминов Г. Н., 1980). În rezultatul măririi VS și MVC și a micșorării RPVG, tensiunea sistolică se mărește, iar cea diastolică – se micșorează. Tensiunea arterială medie se micșorează sau se modifică nesemnificativ (Allwood D. M. et al., 1963).

Cum au demonstrat Solti F. și coaut. (1974), sub influența izoprenalinei rezistența în vasele cardiace și ale mușchilor striați se micșorează, iar circulația sangvină coronariană crește. Autorii indică faptul că nu se cunoaște dacă acest efect este rezultatul direct al acțiunii izoprenalinei asupra vaselor coronariene, sau este o dilatare secundara indusă de schimbările metabolismului cardiac. În experimente, conform datelor А. И. Бекетова, Г. И. Гусева (1974) și М. Д. Гаевый (1980), izoprenalina dilată vasele cerebrale și amplifică circulația în creier. М. Д. Гаевый (1980) presupune că această reacție se realizează pe baza β-AR. Sicuteri P. și coaut. (1971, 1972) n-au remarcat schimbări în circulația sangvină cerebrală la oameni în cazul administrării izoprenalinei. În cercetări asupra voluntarilor s-a constatat că la influența preparatului se mărește frecvența contracțiilor cardiace, VS și MVC, de asemenea crește tensiunea arterială maximă și scade cea minimă (Richards P. et al., 1978).

Opiniile asupra influenței izoprenalinei asupra tonusului venos sunt diferite. Se presupune că în vene sunt atât α-, cât și β-AR. Unii autori (Kaiser G. A. et al., 1964) consideră că stimularea atât a α-, cât și a β-AR favorizează constricția venoasă. Reieșind din aceasta, izoprenalina trebuie să inducă mărirea tensiunii venoase. Dar Alexander R. S. (1967) a stabilit că preparatul dilată venele. Experimentele asupra câinilor de asemenea au demonstrat că izoprenalina activ dilată arterele și venele lobare pulmonare. Posibil aceste divergențe se explică prin condițiile diferite în experimente și prin dozele substanțelor. La utilizarea dozelor mici de izoprenalină se remarcă o dilatare

slabă a venelor (Alexander R. S., 1967) sau absența relaxărilor (Uvnas B., 1966). Dilatarea venelor este mai evidențiată dacă inițial tonusul venos a fost mărit cu norepinefrină (Uvnas B., 1966) sau cu o excitare electrică (Vanhoutte P. et al., 1967). În experimentele pe segmente de vene izolate, izoprenalina inducea o venoconstricție care se micșora cu fentolamină în doze mici (Axelson L. et al., 1966). Posibil preparatul în doze mari stimulează considerabil α-AR venelor. Confirmare este observația lui Kim S. și coaut. (1980) în care se arată că izoprenalina dilată arteriolele pulpei dentare și constrictă venele.

La utilizarea izoprenalinei pot apărea aritmii ventriculare (Мадаминов Г. Н., 1980). Preparatul manifestă efecte adverse dozo-dependente predictibile cum ar fi tahicardie, tremor, mărirea concentrației serice a potasiului și glucozei. Aritmogenitatea preparatului este mărită de comorbidități și xipoxemie (Sears, 2002).Datorită excitării β_2-AR, preparatul induce relaxarea mușchilor netezi ai arteriolelor, bronhiolelor, stomacului, intestinului și vezicii urinare. Sub influența acestui AM, apare hiperglicemia, dar mai slab pronunțată decât la utilizarea epinefrinei. Efectul hiperglicemic al izoprenalinei a fost demonstrat de С. Л. Николай în experimentele pe șobolani (Мухин Е. А. și coaut., 1976). Cum se observă în figura 12, la minutul 30 și 60 după administrarea preparatului, s-a observat o hiperglicemie vădită. Izoprenalina în aceeași măsură ca și epinefrina mărește nivelul acizilor grași în sânge, are efect calorigen și puțin mai slab ca epinefrina excită SNC.

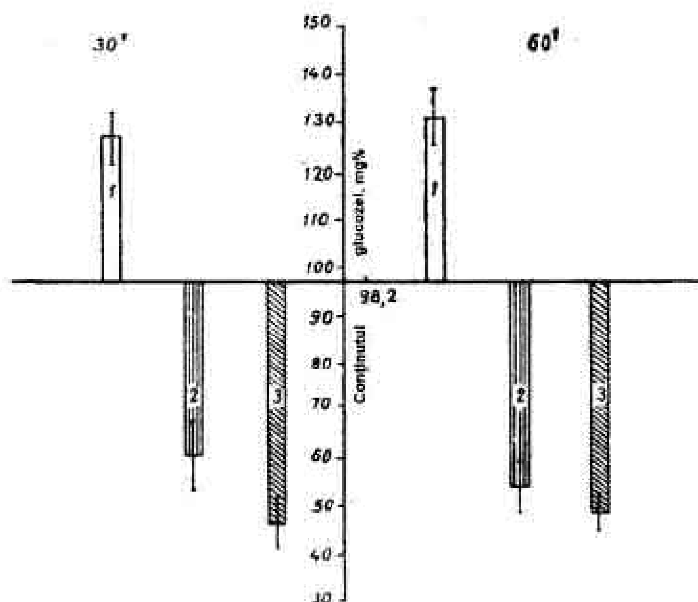


Fig. 12. *Acțiunea izoprenalinei (1) în doza 5 mg/kg, a izoturonului (2) în doza 20 mg/kg și asocierii lor (3) asupra conținutului glucozei în sângele șobolanilor albi*

Anterior, izoprenalina a fost utilizată pentru tratamentul șocului, fiindcă la indicarea remediilor vasculare tipice medicii se confruntau cu apariția unor complicații grave, care parțial se explicau prin apariția în șoc a acelorași modificări ale tonusului arteriolelor ca și la administrarea norepinefrinei. Aceste schimbări duc la hipoxia țesuturilor. De aceea a apărut ideea de a folosi preparate vasodilatatoare, ce favorizează prevenirea hipoxiei tisulare. Mulți cercetători au arătat că funcția cordului se inhibă atunci când hipotensiunea acută nu este legată de șocul cardiogen (Rothe C. F., Selkurt E. E., 1964; Carey J. S. et al., 1967). Astfel, cercetătorii au ajuns la concluzia că în terapia complexă a șocului e necesar de utilizat acel preparat care ar exercita efect inotrop pozitiv și ar dilata vasele. Desigur că în acest caz a fost selectată izoprenalina. Eficacitatea preparatului în terapia șocului a fost demonstrată experimental de către Silberschmid M. și coaut. (1968), Fowler N. O., Holmes J. C., (1969).

În cercetările clinice s-a stabilit că după utilizarea izoprenalinei pentru tratamentul șocului MVC se micșora temporar (Smith N. T. et al., 1967). Există date care demonstrează eficacitatea izoprenalniei în tratamentul șocului în acele cazuri, când nu s-au obținut rezultate pozitive prin corectarea dereglărilor biochimice și restabilirea deficitului de volum sangvin (McLanghlin J. S. et al., 1968). Preparatul în aceste condiții favoriza mărirea TA, MVC și VS, și micșorarea tensiunii venoase centrale.

Dar modificările benefice ale hemodinamicii ce apar la utilizarea izoprenalinei în terapia șocului, ulterior nu au fost observate în toate cazurile (Carey J. S. et al., 1967; Talley R. C. et al., 1969). La tratamentul șocului cardiogen cu izoprenalină, după ameliorarea inițială, au fost observate chiar și decesuri subite ale pacienților (Eichna L., 1967). Diferențele dintre rezultatele experimentale și clinice pot fi parțial explicate prin specificul statutului fiziologic al animalelor și omului. Cu toate că în terapia cu izoprenalină MVC se mărește semnificativ, astfel de simptome ale șocului ca acidoza metabolică și oliguria pot persista (Weil M. H., 1969).

La bolnavi cu dereglări ale circulației sangvine coronariene, mărirea MVC după administrarea izoprenalinei induce dureri și creșterea lactatului în miocard (Cohen L. S. et al., 1966). Efectul inotrop al izoprenalinei este însoțit de mărirea consumului oxigenului de către miocard, care nu întotdeauna poate fi asigurat prin creșterea consecutivă a fluxului sangvin coronarian (Kennedy J. H., Bailas N., 1967). Necesită de menționat și faptul că dilatarea vaselor, observată la utilizarea substanțelor ce excită β-AR, nu este echivalentă vasodilatației, observată la blocada α-AR. Cum s-a indicat, α-AR sunt larg răspândiți în vasele multor regiuni, mai ales ale pielii, mucoaselor, mușchilor scheletici, encefalului, cavității abdominale, glandelor salivare și ale rinichilor. β_2-AR sunt localizați în vasele mușchilor scheletici. Astfel, creșterea MVC ce se obține cu

ajutorul izoprenalinei, este însoțită în general de mărirea circulației sanguine în vasele mușchilor scheletici, care în cazul dat au funcție de șuntare. Vasodilatația observată la blocada α-AR, are cel mai des un caracter pasiv, pe când dilatarea vaselor de către β_2-AM este un proces activ. Posibil, izoprenalina dilată vasele în măsură mai mare decât e necesar.

Izoprenalina, asemănător norepinefrinei, poate provoca lezarea miocardului. Stimularea persistentă a β-adrenoreceptorilor cordului de către izoprenalină determină dezvoltarea stresului oxidativ, inflamației miocardului, trombozei, mărirea agregării plachetare și supraîncărcare cu calciu, care în final duc la infarct miocardic (Garg, 2014). Aceste leziuni sunt asemănătoare cu acele ce apar în BIC, și sunt rezultatul hipoxiei îndelungate (Niles N. R. et al., 1968). Efectele necrotizante ale izoprenalinei, probabil, sunt determinate nu doar de mecanismul vascular (Ostadal B. et al., 1968). Unii inhibitori MAO sunt capabili să micșoreze zona de necroză ce apare la utilizarea izoprenalinei. Posibil, acest efect se explică prin scăderea în cazul dat a necesității mărite a miocardului în O_2, determinată de izoprenalină. Se presupune că acest efect protector se poate realiza datorită eliberării serotoninei, care induce dilatarea vaselor coronare. Dar nu toți inhibitorii MAO sunt în stare să prevină leziunile miocardului induse de izoprenalină. Caracterul și dimensiunile acestor leziuni se pot modifica la interacțiunea izoprenalinei cu alte catecolamine (Kennedy J. H., Bailas N., 1967), mineralocorticoizii (Chappel C. L. et al., 1969), electroliții (Rona G. et al., 1961), de asemenea și în șocul hemoragic. Aceste leziuni ale miocardului pot fi prevenite prin administrarea profilactică a β-AB (Dorigotti L. et al., 1969).

Izoprenalina poate favoriza și micșorarea aprovizionării cu sânge a miocardului. Aceasta e legat de faptul că în cazul tahicardiei, induse de preparat, se micșorează perioada umplerii diastolice și scade tensiunea diastolică. După cum se cunoaște, cel mai mare volum de sânge ajunge în vasele coronariene în timpul diastolei. Pe lângă tahicardie, utilizarea izoprenalinei în clinică este limitată de acțiunea aritmogenă a preparatului. În unele cazuri tahicardia favorizează micșorarea umplerii cordului până la așa un nivel, încât se micșorează semnificativ MVC. Din cauza apariției aritmiilor, uneori apare necesitatea întreruperii tratamentului.

În ultimul timp, testarea farmacologică și-a găsit o aplicare extinsă în diagnosticarea aritmiilor cardiace (Brembilla-Perrot, 2010). Izoprenalina este utilizată pe larg pentru efectuarea cercetărilor electrofiziologice cardiac. Ea poate fi utilizată în perfuzie intravenoasă pentru inducerea sincopei vasovagale în timpul testului de aplecare a capului. Preparatul este administrat și cu scop de diagnosticare a aritmiilor provocate de efort fizic, cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept, tahicardia idiopatică ventriculară și cardio-

miopatia dilatativă idiopatică. Izoprenalina este necesară și în diagnosticarea sindromului de preexcitare, cu scop de depistare a scurtării perioadei refractare accesorii (Brembilla-Perrot, 2010).

Izoprenalina, alături de utilizarea defibrilatorului implantabil, a chinidinei, cilostazolului, sotalolului și a mexiletinei, este un preparat eficient pentru tratamentul sindromului Brugada (Brugada, 2010; Márquez, 2005; Martin, 2011; Staikou, 2012). Preparatul poate fi utilizat și în tratamentul sindromului de repolarizare precoce (Antzelevitch, 2013; Abdi, 2015).

Izoprenalina este eficientă în tratamentul simptomatic al dereglărilor hemodinamice din cadrul intoxicării acute cu sulpirid (Ciszowski, 2010).

Izoprenalina, utilizată pe parcursul intervențiilor chirurgicale cu anestezie generală, poate modifica valorile indexului bispectral – parametru utilizat pentru monitorizarea funcției neuronale, determinând interpretarea greșită a acestuia (Matthews, 2006). Datorită stimulării β-adrenoreceptorilor, valorile acestui parametru se pot mări până la 70, fiind neconcordante cu stimularea produsă de către procedură.

Majoritatea medicamentelor utilizate în cardiologie sunt într-o măsură sau alta toxice pentru mitocondrii. Gradul de toxicitate este variabil și depinde de medicament, țesut, organ, subiect și condițiile de efectuare a investigațiilor. Medicamentele cu potențial toxic pentru mitocondrii pot provoca dereglarea funcțiilor lanțului respirator cu micșorarea consecutivă a sintezei de ATP, sinteza mărită a speciilor reactive de oxigen cu oxidarea pronunțată a lipidelor și proteinelor, micșorarea potențialului membranar mitocondrial și apoptoza. Astfel, izoprenalina, alături de amiodaronă, fenitoină, lidocaină, chinidină, clopidogrel, acid acetilsalicilic și molsidomină, se enumeră printre medicamentele cu potențial toxic mitocondrial, respectiv care necesită o atenție sporită în cazul utilizării la pacienți ce suferă de dereglări mitocondriale (Finsterer, 2013, 2015).

Prin urmare, izoprenalinei, ca agent hipertensiv, îi sunt caracteristice dezavantaje, care în mare măsură limitează utilizarea ei în clinică (Smith N. T., Corbascio A. N., 1970). Dar izoprenalina continuă a fi unul din preparatele de elecție utilizate în tratamentul complex al șocului (Schumer W., 1974; Hardaway R. M., 1974). Izoprenalina a fost utilizată cu succes la pacienți cu insuficiență cardiacă acută de către B. B. Аббакумов și coaut. (1976). La utilizarea în perfuzie i/v a preparatului în doza de 0,25-0,5 mg, debitul cardiac și volumul sistolic se măreau, iar presiunea în atriu stâng nu se schimba. Izoprenalina mărea tonusul mușchilor și presiunea intramiocardică. Tensiunea arterială medie la fel se mărea, iar tensiunea venoasă centrală se micșora. Pe lângă aceasta, se măreau tonusul venelor și returul venos.

3.2. POLIPEPTIDE

Glucagon

Din 1968 pentru tratamentul hipotensiunilor acute în calitate de vasopresor s-a început utilizarea hormonului pancreatic – glucagon, (Smith N. T., Corbascio A. N., 1970; Лякишев А. А., Голиков А. П. 1972; Sholkens B., 1978; Николаев Н. А. şi coaut., 1979; Stryjek-Kaminska D., 1979). Interesul pentru acest preparat e reflectat în literatura de specialitate (Князев Ю. А., 1968, Геллер Л. И., 1976). După cum se ştie, glucagonul se incretă, în general, de alfa celulele insulelor Langerhans. Acest hormon în plan chimic prezintă un polipeptid cu masa moleculară 3485 şi constă din 29 de aminoacizi. Pentru manifestarea activităţii biologice a polipeptidului, o mare importanţă o are grupul imidazolic al histidinei, din componenţa hormonului (Epand R. M. et al., 1973).

Efectul vasopresor al glucagonului e determinat în mare măsură de componentul cardiac. În 1960 în experimentele asupra preparatului cardiopulmonar, pentru prima dată a fost stabilit că glucagonul intensifică lucrul cardiac (Farah G., Tutle R. R., 1960). O cercetare minuţioasă a fost efectuată de Simaan J. şi Fawaz G. (1976). Autorii au arătat că infuzia glucagonului în preparatul cardio-pulmonar izolat al câinilor determină mărirea frecvenţei contracţiilor cardiace şi a consumului oxigenului de către miocard. La mărirea dozei preparatului, influenţa glucagonului asupra frecvenţei contracţiilor cardiace şi utilizarea O_2 se micşorau. La utilizarea dozelor maxime ale hormonului s-a observat doar mărirea consumului oxigenului. Veratramina diminua influenţa polipeptidului asupra frecvenţei contracţiilor cardiace şi a consumului de oxigen, dar nu şi asupra efectului inotrop. Autorii presupun că mărirea circulaţiei sangvine coronariene, indusă de glucagon, posibil, este secundar şi e legată de modificările cardiodinamicii. Efectul inotrop şi cel cronotrop pozitiv au fost demonstrate atât pe câini intacţi (Lucchesi R. C., 1968; Мадаминов Г. Н., 1980), cât şi în cercetări asupra oamenilor (Williams J. F. et al., 1969; Lvoff et al., 1972).

Acţiunea inotropă pozitivă a glucagonului se manifestă şi prin creşterea tensiunii dezvoltate maximal de cord şi muşchii papilari izolaţi (Glick G. et al., 1968; Goldstein R. S. et al., 1970), de asemenea prin contracţia muşchilor papilari izolaţi. Utilizarea hormonului induce activarea contractilităţii miocardului, se măreşte VS cardiac şi viteza maximă a măririi presiunii în ventriculul stâng al animalelor intacte, ceea ce duce la mărirea debitului cardiac şi micşorarea presiunii end-diastolice în ventriculul stâng (Бунятян А. А. şi coaut., 1979). Mecanismul acţiunii glucagonului asupra cordului încă nu a fost elucidat. E necesar de menţionat că β-AB propranolol previne efectul cronotrop al glucagonului, dar nu acţionează asupra efectului inotrop al preparatului

(Sattler R. W. et al., 1972). În baza rezultatelor obținute în experimente asupra câinilor, în stare de veghe, cât și aneteziați, cu utilizarea unui șir de anlizatori (propranolol, atropină, clonidină, fizostigmină), Lavarenne I. și coaut. (1976) conchid că efectul cronotrop al glucagonului e legat de participarea sistemului colinergic, și anume, de acțiunea directă M-colinoblocantă și indirectă (reflectorie) M-colinomimetică a preparatului, care se manifestă mai evident față de ritmul sinusal la animale cu bloc atrio-ventricular. Reieșind din datele experimentale, Clark C. M. și coaut. (1976) presupun că în acțiunea cronotrop pozitivă a hormonului asupra cordului matur de șoareci AMPc nu ia parte. Merino și coaut. (2015) au cercetat influența glucagonului și a izoprenalinei asupra contractilității și frecvenței contracțiilor atriilor izolate de șobolan. Savanții au determinat că glucagonul mărește frecvența contracțiilor atriale fără a influența contractilitatea lor, pe când izoprenalină exercită atât acțiune cronotrop, cât și inotrop pozitivă. Autorii remarcă că nivelul transcripției receptorilor pentru glucagon este de aproximativ trei ori mai mare în nodulul sinoatrial, comparativ cu miocardul atrial contractil. Concomitent, cercetătorii au demonstrat că inhibitorii proteinkinazei A – H-89 și KT-5720 micșorează răspunsul cronotropic al glucagonului, fără a-l influența pe cel al izoprenalinei. Astfel, savanții concluzionează că acțiunea cronotrop pozitivă a glucagonului și izoprenalinei este mediată de curenții If și nu de eliberarea Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic sau de activitatea fosfodiesterazei (Merino, 2015). Influența caracteristică glucagonului asupra cordului se manifesta la epuizarea rezervelor de catecolamine după rezerpinizarea animalelor (Clark C. M. et al., 1976), de asemenea pe fundal de digitalizare.

La utilizarea tiraminei și teofilinei, acțiunea inotropă a gucagonului se micșorează sau se blochează (Lucchesi R. C., 1968). Necesită de menționat că teofilina nu exercită influență asupra efectului inotrop al clorurii de calciu. Dar Alonso S. și coaut. (1972) au obținut alte rezultate. Autorii au observat intensificarea efectelor cardiovasculare ale glucagonului la utilizarea concomitentă cu aminofilina. În acest caz modificările numărului contracțiilor cardiace, circulației sangvine prin sinusul coronar, debitului cardiac și ale lucrului ventriculelor erau mai exprimate. Alonso S. și coaut. presupun că o astfel de acțiune se face prin intermediul acumulării AMPc, condiționată de stimularea de către glucagon a adenilatciclazei și inhibarea cu aminofilină a 3,5-nucleotidfosfodiesterazei.

Se cunoaște că intensificarea lucrului cordului sub influența simpatomimeticelor e strâns legată cu AMPc. Prin intermediul adenilatciclazei, catecolaminele stimulează sinteza AMPc. Acest ferment face parte din sistemul biochimic al β-AR miocardului. Efectul inotrop pozitiv al catecolaminelor apare paralel cu mărirea nivelului AMPc (Parmley W. W. et al., 1968). Datele despre

influența glucagonului asupra concentrației AMPc sunt contradictorii. În lucrările lui Sutherland E. W. și coaut. (1968), Levey, Eckstein J. M. (1969) s-a demonstrat că, sub influența glucagonului, conținutul de AMPc în cord crește. Iar pe de altă parte, LaRaia M. și coaut. (1968) n-au obținut aceste modificări, arătând că între efectul inotrop al glucagonului și nivelul AMPc nu este nici o corelație. Propranololul blochează efectul inotrop al catecolaminelor și capacitatea lor de a majora concentrația AMPc în miocard (Sutherland E. W. et al., 1968; Lee A. et al., 1971). Dar, după cum s-a indicat anterior, efectul inotrop pozitiv al glucagonului se păstrează pe fundalul acțiunii propranololului. Ultimul nu blochează nici influența glucagonului asupra cantității de AMPc (Lee A. et al., 1971) și nici asupra activității glicogen sintetazei și fosforilazei cordului de șobolan (Bergstrom G., Nuttall A., 1972).

Conform datelor lui Lee A. și coaut. (1971), acetilcolina manifestă antagonism față de izoprenalină și glucagon și micșorează brusc mărirea nivelului AMPc în miocard, condiționată de aceste substanțe. Faptul că propranololul previne mărirea nivelului AMPc, indus de izoprenalină, dar nu are influență asupra aceluiași efect al glucagonului, i-a permis lui Lee A. și coaut., (1971) să demonstreze că izoprenalina și glucagonul interacționează cu diferiți receptori funcționali ai adenilatciclazei miocardului. Aceasta i-a permis lui Parmley W. W. și coaut. (1968) să concluzioneze că mecanismele de acțiune ale catecolaminelor și glucagonului asupra cordului sunt diferite. Este evident că mecanismele acțiunii polipeptidului asupra cordului sunt mult mai complexe decât se presupunea. Date interesante au obținut Kruty F. și coaut., (1978), care au demonstrat că glucagonul mărea viteza respirației mitocondriilor, obținute din cord, fără a influența coeficienții de control respirator și a fosforilării oxidative, precum și concentrația ATP și fosfocreatininei în cord. Prin urmare, preparatul exercită asupra cordului efecte inotrop și cronotrop pozitiv și stimulează respirația mitocondriilor, fără a provoca careva dereglări ale metabolismului. Dar în doze mari polipeptidul induce mărirea utilizării energiei de către miocard cu micșorarea concomitentă a depourilor sale de ATP și fosfocreatinină (Pawlik T., Mach Z., 1978). Axelsen și coaut. (2012) în experimente pe șobolani au determinat că glucagonul mărește oxidarea glucozei (măsurată prin raportul ATP/AMP) și glicoliza în cordul normal și în cel al animalelor cu insulino-rezistență, provocând concomitent acumularea AMP și ADP în cordul insulinorezistent. În același timp, agonistul GLP-1R – substanța ZP2495 – mărește oxidarea glucozei și glicoliza în cordul animalelor cu insulinorezistență, dar fără acumularea AMP și ADP. Astfel, cercetătorii conchid că glucagonul compromite energetic al cordului insulinorezistent, pe când agonistul dual al GLP-1R – ZP2495 – determină prezervarea lor. De aceea ei consideră că agoniștii duali ai GLP-1R pot avea o influență mai benefică în tratamentul

insuficienței cardiace severe sau a șocului cardiogen la pacienții cu insulino-rezistență, comparativ cu glucagonul (Axelsen, 2012). Astfel, conform datelor literaturii, glucagonul este un agent inotrop puternic, care după mecanismul de acțiune se deosebește de glicozidele cardiace și de alte preparate cunoscute, ce au acțiune inotrop pozitivă directă asupra miocardului (Lavarenne I., 1974). Despre posibilitatea influenței directe cardiotonice a glucagonului relatează A. A. Бунятян și coaut. (1979). O concepție interesantă despre mecanismul efectului inotrop pozitiv au propus T. M. Дарбинян și coaut. (1980). Ei consideră că glucagonul nu acționează izolat, dar în legătură directă cu insulina, ceea ce se demonstrează prin efectul lui stimulant asupra secreției insulinei. Glucagonul și insulina activează glicoliza și glicogeneza hepatică, concomitent substraturile înalt energetice pătrund în miocard în abundență (Campbell, 2015; Marroqui, 2014). Datorită acestui fapt, se creează condiții pentru mărirea capacității contractile a miocardului și ameliorarea funcției sistemului conductor al cordului în ansamblu. Prin sistemul adenilatciclazei, glucagonul favorizează eliberarea noradrenalinei și dopaminei ce se sintetizează în miocard, precum și fixarea adrenalinei. Aceasta determină un efect cardiac, asemănător acțiunii catecolaminelor, dar mult mai avantajos pentru cord, fiindcă rămâne capacitatea glucagonului de a acționa chiar și în condiții de blocare a β-AR și în intoxicații cu glicozide cardiace. Influența glucagonului și insulinei asupra circulației sangvine regionale se manifestă prin micșorarea RPVG, în urma căreia lucrul cardiac devine mai econom și mai efectiv.

Cum s-a indicat anterior, în acțiunea presoare a glucagonului rolul de bază îl are componentul cardiac. Glucagonul posedă proprietăți vasodilatatoare. În experimente asupra câinilor s-a demonstrat că după administrarea i/v a preparatului, circulația sangvină prin arterele mezenteriale, renale și aorta ascendentă se mărește. Glucagonul are acțiune de relaxare asupra segmentului arterei renale (Gagnon G. et al., 1980). În experimente pe câini Ueda J. și coaut. (1977, 1978) au determinat mărirea circulației sangvine renale și a vitezei filtrației glomerulare fără modificări ale tensiunii arteriale sistemice. Rezistența vaselor renale se micșorează în baza dilatării arteriolelor eferente ale glomerulelor renale. Glucagonul nu a provocat redistribuirea fluxului sangvin în diferite compartimente ale țesutului renal. Probabil, mărirea vitezei filtrației renale e condiționată de capacitatea peptidului de a dilata selectiv arteriolele aferente. Mecanismul acțiunii vasodilatatoare a glucagonului asupra arterei renale, după Gagnon G. și coaut. (1980), e condiționat de activarea eliminării Ca^{2+} din celule și (sau) legarea Ca^{2+} de către structurile intracelulare printr-un mecanism dependent de AMPc. Pe lângă mărirea circuitului sangvin renal, polipeptidul mărește viteza filtrației glomerulare, mărește eliminarea urinei, intensifică secreția reninei (Ueda J. et al., 1978). Intensificarea secreției reni-

nei, posibil, se explică prin mărirea conținutului AMPc în celulele juxtaglomerulare și nu e legată de activarea β-AR. Necesită de menționat că, la utilizarea glucagonului, fluxul sangvin hepatic se dublează (Neis A. S. et al., 1973). După cum au demonstrat rezultatele experimentelor, gradul de dilatare a vaselor hepatice depinde de doza polipeptidului (Richardson P. D. I., Withrington P. G., 1977). Glucagonul, în concentrații ce au efect vasodilatator, inhibă efectul vasoconstrictor al noradrenalinei. Date destul de importante au fost obținute de către Rowe G. G. (1970) în experimente și de către Goldschlager N. și coaut. (1969) în clinică. Acești autori au arătat că administrarea glucagonului induce o micșorare considerabilă a rezistenței vaselor coronare și mărirea circulației sangvine coronariene. După A. A. Бунятян și coaut. (1979), mărirea circulației sangvine coronariene poate fi un efect secundar legat de acțiunea activatoare a peptidului asupra metabolismului tisular și asupra echilibrului energetic. Conform datelor lui Rowe G. G. (1970) și Goldschlanger N. și coaut. (1969), injectarea preparatului nu induce modificări ale tensiunii arterei pulmonare, rezistenței pulmonare generale, presiunii medii în atriul drept și ale lucrului ventriculului. Dar, referitor la hemocirculația în sistemul circuitului mic, A. A. Бунятян și coaut. (1979) au descoperit o dinamică bifazică a rezistenței pulmonare generale. Faza incipientă se manifestă prin micșorarea acestui indice, iar ulterior se constată o mărire a rezistenței pulmonare generale. Conform opiniei autorilor, faza incipientă e indusă de efectul vasodilatator al polipetidului, iar a doua fază este compensatoare și îndreptată spre restabilirea stării acido-bazice a sângelui în legătură cu posibilitatea de hiperoxigenare. În arterele iliace și femurale s-a observat o reacție bifazică. După perioada de intensificare a circulației, urma micșorarea ei (Katz R. L., Mills C. J., 1970). Dar Shanks R. G. și coaut. (1972), contrar, remarcă mărirea circulației și micșorarea rezistenței în artera femurală sub acțiunea glucagonului.

După sensibilitatea față de glucagon, diferite vase ale patului arterial pot fi aranjate în modul următor: mezenteriale > renale > iliace > femurale.

Destul de specifice sunt efectele hemodinamice ale glucagonului. La oamenii sănătoși, lucrul cordului drept crește cu 19-30% (Klein T. M. et al., 1968; Williams J. F. et al., 1969). Minut-volumul poate crește (Klein T. M. et al., 1968) sau poate rămânea nemodificat (Parmley W. W. et al., 1968; Lamrence S., 1969).

Date similare sunt prezentate și în lucrările experimentale ale lui Rowe (1970), Shanks R. G. și coaut. (1972). Acțiunea glucagonului asupra lucrului cordului la oameni poate varia. TA sistemică se modifică. TA medie se poate mări moderat (Shanks R. G. et al., 1972) sau rămâne nemodificată (Klein T. M. et al., 1968; Williams J. F. et al., 1969). Într-un șir de lucrări se indică micșorarea presiunii end-diastolice (Glick G. et al., 1968) și a tensiunii arteriale medii (Rowe, 1970).

E important de menționat că efectele hemodinamice ale glucagonului depind de substanța anestezică. Cum relatează Gilles T. D. și Burch G. E. (1971), în experimente pe câini sub anestezie cu uretan și pentobarbital, efectul maxim se remarcă la al 10-15-lea min. după administrarea preparatului. La animalele anesteziate cu uretan, debitul cardiac se modifică nesemnificativ sau se micșorează. Ultimul fenomen este caracteristic și referitor la volumul sistolic. La animalele anesteziate cu pentobarbital permanent, se mărește debitul cardiac și se micșorează nesemnificativ volumul sistolic. La utilizarea anesteziei cu pentobarbital, RPVG se micșorează. La utilizarea anesteziei cu uretan, s-a observat doar o tendință de micșorare a ei. Glucagonul inducea o creștere tranzitorie a tensiunii în arterele pulmonare a câinilor, atât sub anestezie cu uretan, cât și cu pentobarbital. Acest efect poate fi prevenit cu α-AB fentoxibenzamina, ceea ce mărturisește despre implicarea α-AB în realizarea lui.

RPVG după utilizarea glucagonului poate rămânea nemodificată (Parmley W. W. et al., 1968) sau să se micșoreze (Williams J. F. et al., 1969).

Astfel, glucagonul, ca agent vasopresor, are multe calități pozitive. Preparatul mărește viteza contracției mușchiului cardiac, ceea ce este însoțit de creșterea circulației sangvine prin cele mai importante regiuni vasculare fără mărirea RPVG. Efectul hipertensiv apare destul de repede (2-3 min) și durează 15-30 min. O proprietate destul de importantă a glucagonului este lipsa tahifilaxiei în experimente pe animale intacte (Glick G. et al., 1968). Dar asupra preparatului cardio-pulmonar au fost descoperite manifestări ale tahifilaxiei (Farah G., Tutle R. R., 1960). A. A. Бунятян și coaut. (1979) au stabilit că la acțiunea glucagonului asupra circulației sangvine coronariene de asemenea clar se manifestă tahifilaxia. Aceiași autori în cercetări asupra câinilor au descoperit tahifilaxia la administrarea consecutivă multiplă a polipeptidului. Spre deosebire de catecolamine, glucagonul, având acțiune inotrop pozitivă, nu posedă proprietăți aritmogene (Steiner C. et al., 1969).

În experimentele asupra câinilor, glucagonul suprimă aritmiile, care apăreau în urma intoxicației cu digitalice (Cohn J. N. et al., 1970) și cu oubain (Prased K., Desonsa H. H., 1972), cu trecerea lor în tahicardie sinusală și cu restabilirea ulterioară a ritmului sinusal. Wilkerson R. D. și coaut. (1977) au ajuns la concluzia că efectul antiaritmic al preparatului e condiționat de efectul supraventricular, în urma căruia se mărește automatismul conducătorului de ritm normotrop, se inhibă activitatea focarelor ectopice, situate în miocardul ventriculelor. Dar Lvoff și Wilcken (1972) n-au putut obține rezultate pozitive la utilizarea hormonului la bolnavii cu bradicardie și bloc A-V, indus de intoxicația cu digitalice. Autorii explică absența efectului prin aceea că efectul cronotrop al glucagonului e mult mai slab la om decât la câini. Această legitate au observat-o și alți autori (Diamond C. et al., 1971).

Necesită de menționat că glucagonul, în clinică, nu provoacă extrasistole ventriculare în infarct de miocard (Lvoff, Wilcken, 1972). Preparatul nu mărește "instabilitatea electrică" a cordului în caz de infarct de miocard la om. Mai mult, Einzig S. E. și coaut., (1971) au descoperit proprietățile antiaritmice ale glucagonului în hipokaliemie și în experimente pe câini. Efectul antiaritmic al peptidului e indicat de A. П. Голиков și coaut. (1974) și Lavarenne și coaut.(1975). Acești autori de asemenea subliniază efectul cardiotonic al preparatului, independent de blocada β-adrenoreceptorilor. De rând cu datele multiple despre proprietățile aritmogen negative ale glucagonului există date aparte, ce relatează proprietățile hormonului de a induce aritmiile ventriculare în experimentele pe câini (Lipski et al.,1972). Apariția aritmiilor corespunde cu timpul de exprimare maximă a automatismului ventricular. Dereglările de ritm, ce apar la influența glucagonului, pot fi legate cu micșorarea kaliului în serul sangvin (Armstrong P. W. et al., 1971). Totuși, aritmiile apar peste 10 min. după administrarea preparatului, pe când cea mai pronunțată hipokaliemie apare peste 30 min. Asupra proprietății glucagonului de a induce aritmii a indicat și Bucher H. J. (1976). Acest preparat se deosebește avantajos de AM prin faptul că el posedă efect presor pe fundalul blocadei β-AR cordului și a epuizării depourilor de catecolamine în miocard. Hormonul intensifică conductibilitatea atrio-ventriculară fără aritmii la pacienții cărora li s-a administrat propranolol (Steiner C. et al., 1969). Date interesante despre efectul antitoxic al glucagonului la acțiunea procainamidei sunt prezentate de către Prasad K. și Weckworth P. (1978). Ei au arătat că administrarea enterală a glucagonului la câini anesteziați diminua bradicardia, de asemenea inducea micșorarea MVC, volumului de ejecție, indicelui cardiac, indicelui lucrului ventriculului stâng și a dereglărilor conductibilității (mărirea intervalelor PP și QRS), provocate prin administrarea i/v a dozelor toxice de procainamidă.

Rudolph W. și Iehle I. (1973), efectuând cercetări clinice asupra oamenilor, la administrarea glucagonului nu au observat modificări semnificative ale circulației sangvine coronariene, consumului oxigenului de către miocard și ale producerii de CO_2, de asemenea ale presiunii în ventriculul stâng și ale frecvenței contracțiilor cardiace. Sub acțiunea hormonului, pe baza efectului direct al glucagonului, se mărește conținutul de glucoză. Concentrația acizilor grași liberi se micșorează, metabolismul lactatului, piruvatului și corpilor cetonici nu se modifică.

În experimente și în clinică s-a studiat eficacitatea glucagonului în diferite patologii. Utilizarea peptidului la câini cu o ischemie experimentală a miocardului, după A. П. Голиков și coaut. (1979), ducea la majorarea MVC, pe baza măririi frecvenței contracțiilor cardiace. Se măreau de asemenea LVS și, în măsură mai mică, TA. Reacția hemodinamică la glucagon la începutul primei zile a infarctului experimental a miocardului era mai evidentă decât

în ziua a doua. Pe fundal de administrare a glucagonului, s-a produs o normalizare a conținutului mărit de 11-oxicorticosteroizi, adrenalină și noradrenalină în sângele emergent de la suprarenale și în sângele arterial. S-a semnalat o ameliorare a indicilor echilibrului acido-bazic, micșorarea acidozei metabolice, mărirea presiunii parțiale a oxigenului în sânge cu îmbunătățirea diferenței arteriale după O_2. Au fost evidențiate micșorarea activității lactat-dehidrogenazei și mărirea bruscă a activității de fosforilare în comparație cu datele, obținute în cazul infarctului netratat. O ameliorare evidentă a ultrastructurii celulelor miocardului, în comparație cu grupul de control, ce nu au primit glucagon, nu s-a semnalat. La administrarea forțată a dozelor mai mari de glucagon, în unele celule ale miocardului era mai evidențiată tumefierea mitocondriilor și dereglarea structurii miofibrilelor, decât în cazul infarctului netratat. A. A. Берестов și coaut. (1978), cercetând acțiunea glucagonului la bolnavi cu infarct acut de miocard, au demonstrat că preparatul provoacă anularea extrasistolelor în 18%, flutterului – în 4% subieți. Nu s-a demonstrat o acțiune semnificativă asupra caracterului ritmului în cazul dereglării conductibilității atrio-ventriculare. În alte complicații ale infarctului de miocard, glucagonul era ineficient. Efectul antiaritmic al glucagonului, posibil, e condiționat de inhibarea focarelor ectopice în urma intensificării automatismului nodului sinusal.

Efectul pozitiv al polipeptidului în infarct acut de miocard l-au observat Diamond C. și coaut. (1971), Н. И. Майоров (1977) și В. А. Рябинин (1978). А. П. Голиков și coaut. (1979) utilizau glucagonul la bolnavii cu infarct acut de miocard; la unii din ei au observat dereglarea ritmului și manifestări ale șocului cardiogen. Preparatul inducea o creștere semnificativă statistic a indicelui cardiac și sistolic, mărea MVC și micșora RPVG. În cazul acestui efect hemodinamic pozitiv al glucagonului nu s-a observat efectul inotrop negativ al acestuia. Autorii consideră că glucagonul este un remediu efectiv, ce are acțiune pozitivă asupra bolnavilor cu infarct acut de miocard. În cazul formelor mai complicate ale infarctului de miocard, mai ales în șoc cardiogen, s-au depistat eficacitatea hemodinamică înaltă și acțiunea pozitivă a glucagonului asupra metabolismului. Pentru utilizarea preparatului sunt necesare o abordare diferențiată și controlul dinamic al acțiunii lui asupra indicilor hemodinamici, respirației și ai metabolismului în condițiile secției de terapie intensivă și cardioreanimare.

Eficacitatea polipeptidului în șoc cardiogen, de asemenea în sindromul ejecției cardiace micșorate, e subliniată de Vander, Reynalds (1971) și М. Я. Руда, А. П. Зыско (1981). Pentru tratamentul fibrilației atriale cu tahicardie, de obicei, sunt utilizate β-adrenoblocantele și blocantele canalelor de calciu – verapamil sau diltiazem. La unii pacienți cu susceptibilitate și vulnerabilitate sporită a miocardului, precum și în cazul autotratamentului cu aceste preparate, se poate dezvolta șocul cardiogen medicamentos. În tratamentul aces-

tei complicații farmacoterapeutice, alături de administrarea intravenoasă a preparatelor de calciu și a dozelor mari de insulină se recomandă utilizarea glucagonului (Fey, 2015, Shenoy, 2014). La administrarea glucagonului bolnavilor cu insuficiență cardiacă în stadiul de decompensare, Gragnoli și coaut. (1976, 1977) au înregistrat mărirea concentrației hormonului somatotrop și modificări ale concentrației de glucoză, acizilor grași liberi și de insulină imunoreactivă, care erau mai pronunțate comparativ cu grupul de control, care nu au primit glucagon. Pe parcursul ameliorării activității cardiace, diminua capacitatea preparatului de a modifica indicii cercetați. Posibil, pentru efectul terapeutic al glucagonului la bolnavii cardiologici, o mare importanță o au modificările endocrine și metabolice. В. Г. Кукес și coaut. (1974), С. И. Сивков (1978), de asemenea au observat efectul inotrop cardiotonic al glucagonului în cazul insuficienței cardiace cronice. Efectul pozitiv la hormonului a fost identificat la utilizarea lui în practica chirurgicală, mai ales, după protezarea valvulelor cardiace (Дарбинян Т. М. și coaut., 1979) și corecția radicală a viciilor înnăscute ale cordului (Бунятян А. А. și coaut., 1975).

De regulă, în bolile grave ale cordului, inclusiv în infarctul de miocard, în terapia intensivă se utilizează un complex de remedii medicamentoase. De aceea un interes mare prezintă relatările despre utilizarea combinată a glucagonului cu β_1-AB și glicozide cardiace. А. И. Орлов și О. Б. Степура (1979, 1980), utilizând la bolnavii cu dereglări de ritm în perioada acută a miocardului, o terapie combinată – pindolol și glucagon i/v în perfuzie - au indicat că această combinație de substanțe posedă o activitate antiaritmică mai sporită cu o acțiune cardiodepresivă mai redusă, în comparație cu monoterapia β_1-AB cu pindolol. Autorii consideră că efectul general antiaritmogen al combinației utilizate se bazează pe proprietățile pindololului, legate de acțiunea β-AB și chinin-asemănătoare, de asemenea pe careva influențe inhibitoare ale glucagonului asupra aritmiilor cardiace condiționate de mărirea automatismului nodului sinusal. Glucagonul micșora considerabil apariția efectului inotrop negativ al β-AB. Astfel, în cazul parametrilor inițiali mici ai TA, debitului cardiac și al lucrului cardiac, efectul introp negativ (β-AB) poate fi nivelat de către glucagon. Utilizarea pindololului în combinație cu glucagonul lărgește indicațiile pentru prescrierea preparatelor din grupa dată (Голиков А. П. și coaut., 1979; Орлов А. И., 1979). La bolnavii cu infarct macrofocal, în faza acută a bolii, complicată cu o insuficiență cardiacă gravă, s-a încercat administrarea combinată a strofantinei și glucagonului (Рябинин В. А., 1978; Рябинин В. А., Голиков А. П., 1978; Рябинин В. А., Есаян М. А., 1978). În acest caz TA sistolică, diastolică și medie se măresc. Indicele cardiac și cel sistolic de asemenea se măresc. Modificarea statutului inotrop al miocardului în mare măsură se reflectă prin mărirea considerabilă a indicelui lucru/min. Viteza volumetrică a ejecției și puterea contracției ventriculului stâng de asemenea

se măresc. Rezultatele obținute ne demonstrează posibilitatea acțiunii sinergice a acestor două preparate, în cazul infarctului de miocard. Sumarea influenței inotrope a strofantinei și glucagonului duce nu numai la îmbunătățirea rezultatelor finale ale activității cardiace, manifestate prin mărirea debitului cardiac, forței de contracție și a cantității de energie utilizate pentru expulzarea sângelui; îmbunătățirea indicelor hemodinamicii centrale este însoțită de asemenea de stimularea activității contractile a cordului, manifestată prin modificarea indicelor analizei fazice a sistolei ventriculului stâng. Combinarea strofantinei cu glucagonul într-un șir de cazuri inducea stoparea extrasistolelor și flutterului. Toate acestea le-au permis autorilor să considere că această combinare, în cazul insuficienței cardiace congestive grave în perioada acută a infarctului de miocard, este o modalitate mai efectivă de tratament comparativ cu utilizarea izolată a acestor preparate. С. И. Сивков (1978) și Siegel J. și coaut. (1970) relatează că efectul cardiotonic al glucagonului se amplifică la utilizarea combinată a lui cu norepinefrina și izoprenalina.

În ultimele 3 decenii au fost descoperiți și cercetați cel puțin 10 hormoni secretați de celulele enteroendocrine, care influențează direct sistemul cardiovascular prin intermediul receptorilor proprii din cord și vase sangvine sau, indirect, prin mecanisme neurale (Poudyal, 2015). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), incretat de către celulele insulelor Langerhans, exercită acțiuni inotrop și cronotrop pozitive. Acțiunea directă a peptidului asupra cordului este exercitată prin intermediul GLP-1R, prezenți în atrii, arterele și arteriolele ventriculului stâng. Stimularea acestor receptori determină activarea multor kinaze și mărirea consumului de energie de către miocard (Poudyal, 2015). În ultimul timp au fost demonstrate efectele cardiotrope ale agoniștilor GLP-1R (glucagon-like peptide-1 receptor) - exenatid, GLP-1(7-36)NH2, PF-06446009, PF-06446667 – preparate elaborate pentru tratamentul diabetului zaharat tip II (Wallner, 2015). Toți acești agoniști ai GLP-1R măresc contractilitatea trabeculelor atriale la om. Exenatidul mărește fosforilarea fosfolambanului și GLUT-1 dependentă de PKA și translocarea Epac2. Contractilitatea trabeculelor ventriculare nu este modificată. Această selectivitate în acțiunea substanțelor cercetate asupra atriilor poate fi explicată prin expresia mai mare a GLP-1R în mușchii atriali, comparativ cu cei ventriculari (Wallner, 2015).

Totuși glucagonul favorizează apariția efectelor adverse. După Lvoff și Wilcken (1972), preparatul poate induce hipoglicemie. Acest fenomen se explică prin efectul direct insulinoeliberator al glucagonului. În legătură cu faptul că eliberarea insulinei se inhibă în insuficiența cardiacă gravă și în șocul cardiogen, mărirea conținutului de insulină în sângele circulant, în aceste cazuri, este un factor pozitiv. Increția acestui hormon, posibil, este în interrelație strânsă cu metabolismul Ca^{2+} și cu funcția glandelor paratiroide (Paloyan E. et al., 1967; Lamrence, 1969). La oameni glucagonul provoacă o hipocalcemie destul de

pronunţată (Paloyan E. et al., 1967). Ultima se manifestă în mare măsură la bolnavii cu hipercalcemie. De rând cu majorarea bruscă a eliminării Ca^{2+} cu urina, glucagonul micşorează nivelul de Ca^{2+} în sânge datorită stimulării eliberării calcitoninei (Avioli L. V. et al., 1968). Nu este exclusă posibilitatea că acţiunea inotrop pozitivă a glucagonului poate fi legată de majorarea concentraţiei extracelulare a ionilor de Ca^{2+} în miocard. Pericolul hipocalcemiei la utilizarea glucagonului creşte în cazul transfuziilor masive de sânge citrat.

Tabelul 20

Caracteristica farmacologică a glucagonului ca preparat hipertensiv
(după Ghicavîi V., 2012)

Mecanismul de acţiune	Este un hormon polipeptidic al pancreasului ce interacţionează cu receptorii săi specifici din cord, produce efect inotrop pozitiv prin stimularea adenilatciclazei cu creşterea concentraţiei intracelulare a AMP_c
Efectele	- creşte debitul cardiac şi coronarian, provoacă tahicardie uşoară; - creşte glicemia, inhibă secreţia acizilor graşi, scade colesterolemia, posedă proprietăţi anticetonigene; - intensifică eliminarea de Na, K, Cl, P, creşte metabolismul bazal cu 45-50%; - scade volumul şi aciditatea sucului gastric, diminuează peristaltismul gastric.
Indicaţiile	- insuficienţa cardiacă acută, subacută şi cronică; - şocul cardiogen şi septic (de rezervă); - intoxicaţii cu β-adrenoblocante; - coma hipoglicemică.
Contraindicaţiile	- feocromocitomul; - diabetul zaharat; - terapia anticoagulantă.
Reacţiile adverse	- hipoglicemie; - hipocalciemie; - hipokaliemie; - atonie intestinală; - greţuri, vomă.

În unele cazuri la utilizarea hormonului în clinică s-a observat hipokaliemie (Lvoff, Wilcken, 1972). În ultimii ani au apărut lucrări ce indică proprietatea glucagonului de a induce anemii (Naets J. P., Guns M., 1980). Inhibarea eritropoezei sub influenţa preparatului e condiţionată de acţiunea de deprimare a glucagonului asupra celulelor seriei eritroide. Se presupune că hiperglucagonemia este cauza anemiei în glucagonome şi poate condiţiona dezvoltarea anemiei în alte stări clinice. Glucagonul induce atonia intestinului. Una din complicaţiile neplăcute la utilizarea glucagonului este greaţa şi voma, care sunt prezente la 88% din bolnavii ce au primit acest vasopresor i/v (Perlroth M. G., Harrison D. C.,

1969; Williams J. F., 1969; Майоров Н. И., 1977). Prin micşorarea dozei preparatului, în unele cazuri e posibilă cuparea acestor efecte adverse. E efectivă, de asemenea, şi administrarea preventivă a antivomitivului proclorperazină în doza de 12,5 mg. Aceste efecte adverse, ca şi faptul că efectul inotrop al glucagonului la bolnavii cu maladii cardiace uneori nu este atât de evident şi este însoţit de mărirea consumului oxigenului de către miocard (Bucher H. J., 1976), sunt cauza utilizării cu mare prudenţă a preparatului în clinică.

Discutând perspectivele tratamentului cu glucagon, Glick G. (1972) şi Lvoff, Wilcken (1972) arată că, utilizând remedii antiemetice, poate fi prevenită acţiunea vomitivă a glucagonului şi, de aceea, este posibilă indicarea preparatului în dozele corespunzătoare efective.

Conform opiniei multor cercetători, glucagonul este unul din remediile efective pentru tratamentul insuficienței cardiace acute și a șocului cardiogen (Голиков А. П., şi coaut., 1974, 1975; Майоров Н. И., 1977; Мадаминов Г. Н., 1980). Preparatul poate fi indicat la apariţia semnelor insuficienţei cardiacă congestivă, mai ales în bradicardie, hipotonie, dereglări de ritm și conductibilitate cardiace, în insuficienţă cardiacă cu bloc atrio-ventricular complet şi în formele recidivante de fibrilaţie ventriculară (tab. 20).

Astfel, glucagonul se indică în acele cazuri, când pentru utilizarea glicozidelor cardiace și remediilor cardiostimulatoare din grupul AM sunt contraindicaţii sau precauţii. Acest polipeptid se utilizează în şocurile cardiogen și septic, de asemenea în insuficienţă cardiacă subacută şi cronică, rezistentă la alte remedii (Bucher H. J., 1976; Weil Enoch P. et al., 1978). Pe lângă acestea, glucagonul se utilizează în cazurile intoxicaţiei acute cu β-AB şi în comă hipoglicemică insulinică. El se mai indică în pancreatite acute şi obezitate. Necesită de menţionat că, în rezultatul utilizării glucagonului în miocard, se normalizează nivelul crescut al hormonilor glucocorticoizi (Голиков А. П. și coaut., 1974, 1979; Орлов А. И., Степура О. Б., 1980). Aceste fapte ne indică un moment important în terapia infarctului de miocard – acţiunea antistres a acestor preparate. Contraindicaţii pentru utilizarea glucagonului (tab. 20) sunt feocromocitomul (pericol de criza hipertensivă) şi terapia cu anticoagulante (complicaţii hemoragice). Bolnavii cu diabet zaharat trebuie să combine preparatul cu medicamente hipoglicemice. În legătură cu aceea că glucagonul este polipeptid, el se administrează parenteral. Preparatul poate fi introdus s/c, i/m, i/v. În condiţiile de terapie intensivă, în hipotensiuni acute, glucagonul se injectează doar i/v. Doza optimă a preparatului în perfuzie intravenoasă este de 3-5 mg/oră, doza nictimerală este de 5-15 mg, doza pentru o cură de tratament – 20-50 mg. Înainte de utilizare, glucagonul se dizolvă în soluţie izotonică NaCl sau în soluţie glucoză sau dextroză 5%, deoarece în soluţia iniţială de glucagon ce de află în fiolă se conţine o mare concentraţie de fenol, iar, principalul, soluţia diluată este utilă pentru administrarea i/v îndelungată (Метелица В. И., 1980).

CAPITOLUL IV
MEDICAMENTELE CU DURATĂ DE ACŢIUNE LUNGĂ

La medicamentele cu durată de acţiune lungă se referă adrenomimeticele efedrină şi midodrină, precum şi derivaţii izotioureici izoturon, difetur (raviten) şi profetur.

Efectul antihipotensiv al acestor substanţe în dependenţă de căile de administrare durează mai mult de 2 ore. Ele pot fi administrate parenteral (intravenos, intramuscular şi subcutan) în hipotensiuni arteriale acute şi intern – în cazuri cronice. Substanţele medicamentoase cu durată de acţiune lungă sunt utilizate atât în staţionar, cât şi la etapa prespitalicească, inclusiv în timpul transportării. Ele pot fi utilizate de asemenea şi cu scop de profilaxie a hipotensiunilor arteriale acute, de exemplu pe parcursul efectuării anesteziei rahidiene.

4.1. Adrenomimetice

Efedrină

Efedrina se conţine în diferite plante, care au fost utilizate cu aproximativ 5000 ani în urmă în medicina străveche. Utilizarea efedrinei în medicina contemporană a debutat în a. 1924. Sinteza alcaloidului a fost înfăptuită în a. 1927. Efedrina stimulează atât α-, cât şi β-adrenoreceptorii. În mecanismul acţiunii efedrinei o importanţă considerabilă o are capacitatea de eliberare a noradrenalinei, ca urmare a acţiunii la nivel presinaptic. Astfel, acest preparat se referă la adrenomimeticele cu acţiune indirectă. Dar nu este exclusă şi influenţa directă a efedrinei asupra adrenoreceptorilor. Prin urmare, preparatul posedă şi efect direct postsinaptic (Макаров В.В., 1980). Fenomenul de tahifilaxie, care apare la utilizarea acestui adrenomimetic, se explică prin epuizarea rezervelor de catecolamine. Deoarece preparatul stimulează ambele tipuri de adrenoreceptori (α şi β), pentru el este caracteristică acţiunea stimulantă asupra cordului şi efect mixt asupra vaselor.

Se presupune că în mecanismul acţiunii hipertensive a preparatului componentul cardiac posedă importanţă dominantă (Andersen, Gravenstein, 1964; Zaimis, 1964). Ca urmare a excitării β_1-adrenoreceptorilor cardiaci, se dezvoltă tahicardia, care măreşte volumul sistolic şi MVC. Necesită de menţionat că acest vasopresor activează şi β_2-adrenoreceptorii. Astfel, С.П. Трофименко şi coaut. (1978) au demonstrat că efedrina, pe fundalul blocării α-adrenoreceptorilor, micşorează TA. În pofida efectului inotrop exprimat, cazurile de aritmii la

utilizarea efedrinei pe parcursul anesteziei generale se întâlnesc relativ rar. Componentul cardiac în mecanismul acţiunii hipertensive al efedrinei şi efectul direct vasoconstrictor al preparatului au fost depistate atât în experimente asupra animalelor, cât şi în cercetări la oameni (Conh, 1965; Frewin, Whelan, 1968). Sub acţiunea efedrinei, TA sistolică se măreşte, iar cea diastolică – se modifică nesemnificativ. Drept consecinţă, se măreşte tensiunea pulsatilă. Fluxul sangvin renal şi al organelor cavităţii abdominale se micşorează, pe când cel cerebral şi al muşchilor scheletici – se măreşte.

Frewin şi Whelan (1968) în observaţii asupra voluntarilor au demonstrat că la administrarea efedrinei în perfuzie se dezvoltă vasoconstricţie, care, probabil, se realizează ca urmare a eliberării catecolaminelor din terminaţiile nervoase simpatice. În faza a doua se determină vasodilatare, care, probabil, este determinată de activarea directă de către efedrină a β_2-adrenoreceptorilor. Necesită de menţionat că epuizarea rezervelor de catecolamine sub influenţa efedrinei nu s-a adeverit în toate observările. Astfel, Parks şi coaut. (1961) au determinat efectul hipertensiv al efedrinei la utilizarea ei la pacienţi cu degenerarea unor nervi vegetativi, precum şi după simpatectomie chirurgicală. Aceste fapte demonstrează că efedrina, alături de acţiunea indirecă, posedă şi acţiune directă asupra vaselor. În experimente pe pisici narcotizate, cărora li s-a administrat intraperitoneal cu 18-24 ore până la experiment rezerpină în doza de 5 mg/kg, Б.И. Парий (1973) a demonstrat că contracţia membranei nictitante şi efectul vasoconstrictor al efedrinei se micşorează considerabil (fig. 13).

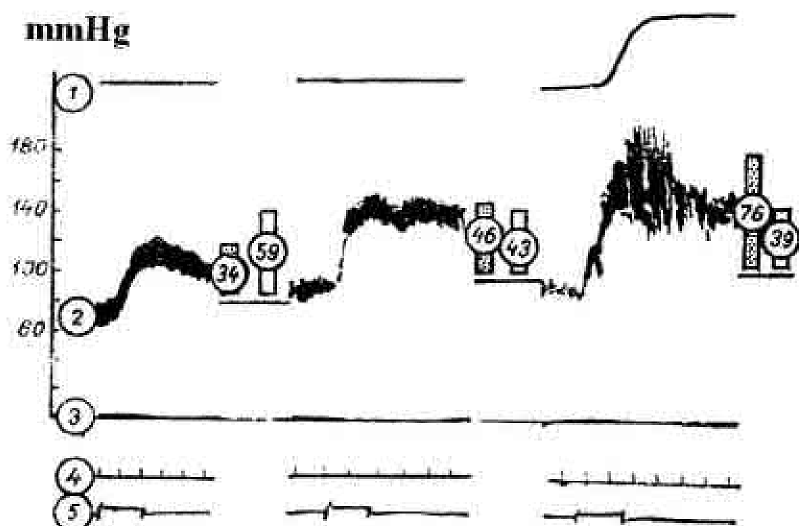


Fig. 13. *Chimograma unui experiment cu administrarea efedrinei, izoturonului şi epinefrinei pisicilor rezerpinizate. 1 – membrana nictitantă, 2 – TA, 3 – linia zero, 4 – scara timpului (30 sec.), 5 – scara administrării. Coloanele albe indică valorile medii ale efectului hipertensiv la animalele de control, iar cele punctate – la animalele rezerpinizate.*

Rezultate similare au fost obţinute de M.A. Беленький (1965) şi de Trendelenburg şi coaut. (1962). Aceşti autori de asemenea consideră că efedrinei îi sunt caracteristice proprietăţile adrenomimeticelor cu acţiune directă şi indirectă. Administrarea intravenoasă a epinefrinei la pisicile rezerpinizate este însoţită de efect hipertensiv şi contracţia membranei nictitante mai exprimate, comparativ cu animalele intacte. Acest fenomen confirmă conceptul lui Cannon şi coaut. (1951), Miskin, Cervoni (1962) şi Westfall şi coaut. (1968) despre mărirea reactivităţii la adrenomimeticele cu acţiune directă în condiţii de denervare farmacologică a organelor respective.

Există date precum că efedrina în doze mici măreşte efectele catecolaminelor cu acţiune directă asupra fosforilazei A în miocard, iar în doze mari – diminuează acest proces (Commarato şi coaut., 1969). În acest caz este vorba despre două mecanisme de acţiune ale efedrinei. Pe de o parte, ea blochează recaptarea catecolaminelor, iar pe de altă parte – β-adrenoreceptorii.

Despre efectul vasopresor pozitiv al efedrinei în clinică relatează Ю.В. Померанцев (1974). Preparatul a fost administrat intravenos în perfuzie în perioada postoperatorie pacienţilor, care au suportat comisurotomie mitrală. Autorul consideră că acest adrenomimetic a mărit preponderent TA sistolică. Concomitent, s-a normalizat culoarea tegumentelor, s-a mărit frecvenţa contracţiilor cardiace şi MVC. RPVG a suferit modificări nesemnificative, tensiunea venoasă centrală s-a micşorat sub influenţa simpatomimeticului. Ultimul fenomen este explicat de autori prin deficitul volumului de sânge circulant şi mărirea vitezei volumetrice a fluxului sangvin.

Spre deosebire de epinefrină, efedrina se absoarbe bine din intestin, acţionează mai prelungit, dar cedează după activitate primei. În afară de aceasta, pentru ea este caracteristică acţiunea centrală exprimată. Preparatul, comparativ cu epinefrina, într-o măsură mai mică măreşte nivelul plasmatic al glucozei. În experimentele lui Б.И. Парий (1970), efectuate asupra şobolanilor nenarcotizaţi, a fost determinat că, la administrarea intraperitoneală a efedrinei în doză de 5 mg/kg, are loc creşterea considerabilă a consumului de oxigen de către organism (fig. 14). După observaţiile aceluiaşi autor, preparatul posedă acţiune hipertermică destul de pronunţată (fig. 15).

La utilizarea efedrinei clorhidrat pentru tratamentul şocului endotoxic la şoareci indus prin administrarea lipopolisaharidelor s-a determinat că preparatul protejează animalele de acţiunea letală ale acestora. În acest caz efedrina pare să favorizeze menţinerea homeostaziei imunologice prin echilibrarea producerii de citochine pro- şi antiinflamatoare. Astfel, cercetătorii concluzionează că efedrina clorhidrat prezintă potenţial pentru utilizare în tratamentul bolilor autoimune sau al altor tipuri de inflamaţii severe (Zheng, 2012).

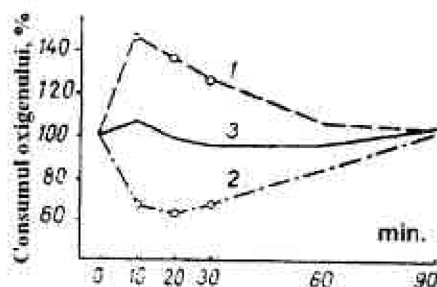


Fig. 14. *Dinamica consumului oxigenului de către șobolani (% comparativ cu lotul de control) la utilizarea efedrinei (1), izoturonului (2) și asocierii lor (3)*

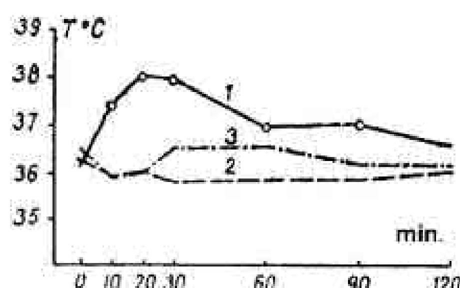


Fig. 15. *Dinamica modificării temperaturii corpului șobolanilor la utilizarea efedrinei (1), izoturonului (2) și asocierii lor (3)*

În organism efedrina aproape că nu se supune modificărilor și este excretată relativ lent de către rinichi. În urină pot fi depistate cristale caracteristice ale preparatului.

Este cunoscut că, în cazul anesteziilor spinale și epidurale, sunt frecvent utilizate preparatele hipertensive (Moslemi, 2015). În aceste tipuri de anestezie se mărește considerabil volumul sângelui în vene, se micșorează MVC și RPVG, de asemenea și forța și frecvența contracțiilor cardiace (Greene și coaut., 1969). Administrat intravenos în doza de 0,02-0,05 g (0,4-1 ml sol. 5%), preparatul mărește TA pe parcursul a 40-60 min. Efedrina, utilizată în aceste condiții, poate fi privită ca antagonist fiziologic. Totuși, cu acest preparat nu întotdeauna se obține un efect presor satisfăcător (Aviado, 1959). În afară de aceasta, tahifilaxia limitează posibilitatea injectărilor repetate ale efedrinei.

Moslemi F. și coaut. (2015), comparând efectele infuziei fenilefrinei și a efedrienei, utilizate pentru profilaxia dezvoltării hipotensiunii arteriale pe parcursul anesteziei spinale a operațiilor cezariene, au determinat că ambele medicamente manifestă eficacitate similară referitor la stabilizarea TA sistolice și diastolice și la scorul Apgar al nou-născuților. Frecvența apariției aritmiilor cardiace în ambele loturi de paciente a fost identică. În schimb, efedrina mai frecvent a provocat vomă la parturiente și acidoză mai pronunțată la nou-născuți (Moslemi, 2015). Rezultate similare au fost obținute de către Aragao și coaut. (2014), care suplimentar au comparat și metaraminolul (Aragao, 2014).

Efedrina, spre deosebire de fenilefrină, în cazul utilizării lor pentru profilaxia hipotensiunii arteriale în intervențiile chirurgicale cezariene sub anestezie spinală, menține oxigenarea lobului frontal și frecvența contracțiilor cardiace materne cu mărirea FCC la făt, similară celei induse de fenilefrină (Foss, 2014).

Utilizarea efedrinei pentru profilaxia dereglărilor hemodinamice pe parcursul anesteziei spinale a operațiilor cezariene determină mărirea incidenței tahicardiei fetale, micșorarea valorilor pH și a excesului de baze, mărirea concentrației plasmatice a lactatului, glucozei și a pCO_2 în sângele ombilical arterial și venos, comparativ cu utilizarea fenilefrinei (Wang, 2011).

Din cauza dezavantajelor efedrinei – voma la gravidele în travaliu, dereglări cardiovasculare și metabolice, precum și scorul Apgar micșorat la nou-născuți, unii cercetători preferă să nu utilizeze efedrina pentru profilaxia dereglărilor hemodinamice în cazul operațiilor cezariene cu anestezie spinală (Das, 2011).

Gulhas și coaut. (2013) au cercetat influența a două regimuri de dozare a efedrinei – bolus intravenos 5 mg, urmat de administrarea în perfuzie a efedrinei, și bolus intravenos 5 mg, urmat de administrarea în perfuzie a serului fiziologic – asupra hipotermiei materne în operațiile cezariene cu anestezie spinală. Ei au determinat că administrarea efedrienei în bolus, urmată de administrarea ei în perfuzie, previne dezvoltarea hipotermiei materne și fetale, pe când la utilizarea ei doar în bolus hipotermia se întâlnește destul de frecvent (Gulhas, 2013). Rezultate similare au fost obținute și de către alți cercetători (Jo, 2011). Capacitatea efedrinei de a preveni hipotermia maternă poate fi explicată prin acțiunea calorigenă a preparatului (Jo, 2011).

O complicație frecventă a analgeziei nașterii prin metoda combinată spinală-epidurală este majorarea riscului dezvoltării bradicardiei fetale profunde precoce. Administrarea profilactică intravenoasă a efedrinei la gravidă este ineficientă pentru prevenirea bradicardiei fetale profunde precoce (Gambling, 2015).

Efedrina, administrată profilactic în doza de 30 mg (i/m) pacienților în etate supuși anesteziei subarahnoidiene, este mai eficientă în prevenirea hipotensiunii arteriale post-subarahnoidiene, comparativ cu poligelina, administrată intravenos în perfuzie sub formă de 500 ml sol. 5% (Singh, 2014). Aceasta se exprimă prin incidența mai mică a hipotensiunii și stabilizarea mai bună a frecvenței contracțiilor cardiace, precum și a necesității aplicării măsurilor de urgență în lotul cu administrarea efedrinei.

Masjedi și coaut. (2014) au cercetat eficacitatea dozelor mici (0.07 mg/kg) și a celor mari de efedrină (0.15 mg/kg) pentru profilaxia hipotensiunii arteriale, provocată de inducerea anesteziei cu propofol și urmată de suplimentarea cu remifentanil, la pacienți supuși intervențiilor chirurgicale ortopedice și oftalmologice minore sub anestezie generală. Cercetătorii au determinat că, deși propofolul și remifentanilul au micșorat TA sistolică, diastolică și cea medie, precum și frecvența contracțiilor cardiace, aceste modificări au fost mai puțin exprimate în lotul cu administrarea dozei mari de efedrină (Masjedi, 2014). Utilizarea efedrinei pe parcursul anesteziei cu propofol determină și micșora-

rea senzației de durere, care, de regulă, apare în timpul injectării anestezicului (Ayatollahi, 2012).

Efedrina a demonstrat eficacitate similară fenilefrinei în profilaxia dereglărilor hemodinamicii sistemice și cerebrale la utilizarea lor pe parcursul endarterectomiei arterei carotide (Pennekamp, 2013).

Acest vasopresor poate fi utilizat în perioada postoperatorie la pacienții care au suportat comisurotomie. În acest caz efedrina se administrează în perfuzie intravenoasă, 0,05-0,1 mg/min., în doză sumară de 5-10 mg (Померанцев Ю.В., 1974). Conform datelor lui Ward și coaut. (1979), preparatul a fost utilizat pentru corecția hipotensiunii arteriale la femeile în travaliu. În acest caz efedrina a fost administrată intramuscular în doză de 25-50 mg nemijlocit înainte de travaliu. Cercetările farmacocinetice în acest caz au demonstrat că efedrina într-o măsură mică trece prin bariera placentară.

Efedrina clorhidrat, de regulă, este suportată bine de către pacienți. În unele cazuri la utilizarea dozelor mari pot apărea excitare nervoasă, tremor al mâinilor, insomnie, anorexie, vomă, dereglări ale circulației sangvine, retenție urinară, mărirea transpirației, reacții alergice cutanate.

Preparatul este contraindicat în ateroscleroză, boli organice grave ale cordului, hipertiroidism, anestezie generală cu halotan și ciclopropan, dereglări ale somnului. Necesită de menționat că aceste contraindicații nu au caracter absolut.

În tabelul 21 este prezentată caracteristica farmacologică a efedrinei.

Tabelul 21

Caracteristica farmacologică a efedrinei

(după Ghicavîi V. și coaut., 2012)

Efedrină	- contribuie la eliberarea noradrenalinei din membrana presinaptică și inhibă recaptarea neuronală a ei; - crește sensibilitatea adrenoreceptorilor la catecolamine; - contribuie la eliberarea adrenalinei din medulosuprarenale; - după activitate cedează epinefrinei, dar are o acțiune mai prelungită; - constrictă vasele, mărește TA, stimulează activitatea cardiacă; - este eficientă la administrare perorală și parenterală; - provoacă tahifilaxie. **Indicații:** colaps, șoc, hipotensiune arterială cronică și hipotensiuni simptomatice. **Reacții adverse:** tahicardie, excitabilitate, insomnie, majorarea bruscă a TA, tremor, aritmii, neliniște, agitație, spaimă, greață, vomă, retenție urinară, somnolență paradoxală la copii. **Regimul de dozare:** oral – 15-60 mg la 2-4 ore – în hipotensiuni cronice și posturale, i/m și s/c – nu mai mult de 25-50 mg; i/v lent – nu mai mult de 25 mg.

Midodrină

După structura chimică se aseamănă cu substanțele simpatomimetice. Posedă acțiune vasoconstrictoare și presoare (hipertensivă). Similar fenilefrinei, stimulează preponderent α-adrenoreceptorii din artere și vene (Gilden, 1993), exercitând o influență minimă asupra receptorilor β-adrenergici. Nu exercită influență semnificativă asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului, tonusului mușchilor bronșici și asupra tonusului uterin (Pittner, 1987).

Midodrina mărește TA atât la administrarea internă, cât și la cea parenterală. Acțiunea hipertensivă a preparatului se manifestă pe fundal de pretratare a animalelor de laborator cu rezerpină, guanetidină și cu hexametoniu. Ea este diminuată de către fentolamină și potențată de către propranolol. Administrarea îndelungată a midodrinei la animalele de laborator provoacă micșorarea efectului hipertensiv (Pittner, 1976).

Midodrina este un promedicament. În oranismul uman este hidrolizată lent și transformată în desglimidodrină, care posedă o acțiune vasoconstrictoare α-adrenomimetică mai pronunțată, comparativ cu midodrina (McTavish, 1989, McClellan, 1998) ENREF 4. Experimental s-a demonstrat că, la administrarea orală, acțiunea hipertensivă și bradicardia, ce se dezvoltă sub influența preparatului, nu corelează cu concentrația plasmatică a substanței, dar cu concentrația plasmatică a metabolitului (Kolassa, 1979). Hidrolizarea are loc treptat, de aceea acțiunea vasoconstrictoare se dezvoltă mai lent și mai echilibrat, decât efectul norepinefrinei și fenilefrinei (Ghicavîi V., 2013).

Se indică în tratamentul diferitor tipuri de hipotensiune arterială: ortostatică (McClellan, 1998, Parsaik, 2013, Deng, 2014, Phillips, 2014, Ramirez, 2014), determinată de dereglări ale tonusului sistemului nervos autonom simpatic (Kaufmann, 1988); ortostatică idiopatică; secundară (Lin, 2003), determinată de boli infecțioase, traumatisme și de utilizarea unor medicamente (Garrard, 2011; Ghicavîi V., 2013).

Inițial, midodrina a fost utilizată intern în tratamentul hipotensiunii arteriale de origine toxico-septică, determinând mărirea TA și micșorarea semnificativă a FCC (Weippl, 1979).

Ulterior a fost demonstrat că midodrina poate fi utilizată în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute la pacienții critici în cazul lipsei altor medicamente vasoconstrictoare, ineficienței lor sau cu scop de micșorare a dozelor cumulative ale acestora (Van Berkel, 2015).

Midodrina este un medicament eficient pentru tratamentul hipotensiunii ortostatice neurogene care este o manifestare a sindromului Shy Drager, sindromului Bradbury Eggleston (hipotensiune ortostatică idiopatică), neuropatiei vegetativă diabetică și a bolii Parkinson (Gilden 1993).

Schirger (1981) a utilizat în premieră midodrina în tratamentul hipotensiunii ortostatice idiopatice la 5 pacienți. La administrarea preparatului în doze de 2,5-5 mg de trei ori pe zi s-a determinat stabilizarea TA sistolice și diastolice în ortostatism fără manifestări de efecte adverse. La 2 pacienți a fost înregistrată hipertensiune ortostatică în clinostatism, care a fost tratată cu metoprolol (Schirger, 1981). Într-un studiu clinic dublu-orb pe un număr mic de pacienți cu hipotensiune ortostatică cauzată de insuficiența sistemului nervos vegetativ s-a determinat că eficacitatea terapeutică a preparatului corelează cu gradul de păstrare a reflexelor vegetative. Astfel, midodrina s-a dovedit eficientă la pacienții cu reflexele respective prezervate, pe când la cei cu afectarea gravă a mecanismului baroreceptor substanța poate micșora volumul lichidului extracelular și exacerba hipotensiunea ortostatică (Kaufmann, 1988).

Pe parcursul tratamentului hipotensiunii ortostatice severe cu midodrină, administrată intern, are loc mărirea TA sistolice și înlăturarea simptomelor ortostatice – fatigabilitate, sincopă și dereglări de vedere, fără manifestări ale stimulării cardiace (McTavish, 1989).

La administrarea midodrinei în doza medie de 4,9 comprimate de 2,5 mg în tratamentul sindromului de hipotensiune arterială (DNC), s-a determinat că preparatul mărește atât TA sistolică, cât și cea diastolică. Concomitent nu au fost înregistrate modificări semnificative ale frecvenței contracțiilor cardiace și nu s-au depistat efecte adverse (Marini, 1984).

Midodrina poate fi utilizată pentru profilaxia și tratamentul hipotensiunii arteriale la pacienți supuși hemodializei (Blowey, 1996; Fang, 1996; Flynn, 1996; Cruz, 1997; Lim, 1997; Cruz, 1998, 1999; Montagnac, 2000; Alappan, 2001; Hoeben, 2002; Perazella, 2003; Prakash, 2004; Bergman, 2009; Hothi, 2009). La pacienții de vârstă înaintată sau la cei care suferă de insuficiență cardiacă cronică, midodrina este eficientă pentru profilaxia hipotensiunii arteriale ce se dezvoltă pe parcursul hemodilaizei. În acest caz medicamentul se administrează imediat înainte de procedură sau după aceasta (Bergman, 2009).

Se administrează intern și intravenos. Intern se utilizează de obicei câte 0,0025 g (o comprimată) sau câte 7 picături sol. 1% de două ori pe zi. La atingerea efectului terapeutic și pentru tratamentul îndelungat se indică câte 0,00125 g (1/2 comprimată) sau câte 3 picături sol. 1% de 2 ori pe zi. În unele cazuri la debutul tratamentului se administrează câte 0,005 g (2 comprimate) de 2 ori pe zi. Intravenos, la necesitate, se administrează câte 0,005 g (o fiolă) de 2 ori pe zi.

Pe parcursul tratamentului cu midodrină este necesar de monitorizat TA și alți parametri hemodinamici. În caz de supradozare sau de hipersensibilitate individuală sunt posibile reacții hipertensive, bradicardie, transpirații profuze, reacție pilomotorie, dereglări ele micțiunii (retenție urinară sau creșterea frecvenței micțiunilor), dereglări ale funcțiilor TGI (McTavish, 1989).

Preparatul este contraindicat în hipertensiune arterială, feocromocitom, afecțiuni spastice sau obliterante ale vaselor periferice, tireotoxicoză, hipertrofia prostatei, glaucom cu unghi închis și în sarcină. Se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și aritmii, precum și la cei cu dereglări ale funcțiilor rinichilor (Ghicavîi V., 2013).

La utilizarea midodrinei în combinație cu un alt medicament utilizat în tratamentul hipotensiunii ortostatice – dihidroergotamina, se determină interacțiune de tip antagonist cu diminuarea eficacității terapeutice (Jourdan, 2007).

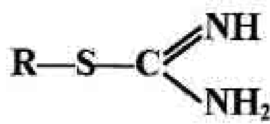
La unii pacienți cu hipotensiune arterială secundară provocată de hemodializă, midodrina poate determina ischemia țesuturilor periferice (Rubinstein, 2008).

La administrarea internă se absoarbe rapid și bine, biodisponibilitatea fiind de aproximativ 90% (McTavish 1989). C_{max} – 1-2 ore, $T_{½}$ - 3-4 ore (Zachariah, 1986; Grobecker, 1993). Se excretă pe cale renală (Ghicavîi V., 2013). Pe fundal de utilizare a midodrinei se determină micșorarea concentrației plasmatice a noradrenalinei circulante (Grobecker, 1993).

4.2. Derivații izotioureici

Izoturon

Grupul derivaților izotioureici include compuși cu lanț scurt de hidrocarbură – S-metilizotiuroniu (metiron), S-etilizotiuroniu (izoturon, etiron) – și derivați ce conțin radicalii fosfat și fosfit – dietilfosfat-S-etilizotiuroniu (difetur, raviten), dimetilfosfat-S-metilizotiuroniu (metiferon), izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu (profetur), benzituron etc. (Ghicavîi V., 1987, 2006, 2012). Aceste preparate au următoarea structură chimică:



unde R – radical metilic, etilic, dietilfosfat sau izopropilfosfit-S-izopropil.

Ei diferă principial după mecanismul de acțiune și alte proprietăți de remediile deja cunoscute și utilizate în practica medicală (Stratu E., 2001). După cum se vede din formula structurală, acești compuși posedă gruparea amidinică, care este parte componentă a argininei. Acest aminoacid este parte componentă a așa polipeptide ca vasopresina și bradichinina. În afară de aceasta, grupa guanidinică a argininei intră în componența grupărilor funcționale ale unor enzime (Поляновский О.Л., 1964; Ghicavîi V., 2006, 2012). Derivații S-izotioureici cu lanț scurt alchilic sunt inhibitori ai NOS, exprimând selectivitate față de izoenzima inductibilă (Stratu E., 2000, 2001). Acești derivați

măresc tensiunea arterială ca urmare a inhibării activității NOS (Ghicavîi V., 2006, 2012; Stratu E., 2000, 2001). Astfel, la nivelul mecanismului primar de acțiune, derivații izotioureici antihipotensivi inhibă NOS la nivel de endoteliu vascular, mastocite, macrofagi, hipotalamus etc., cu diminuarea sintezei NO și, în final, determină creșterea tonusului vascular (Corețchi I., 2014). Un alt mecanism posibil de acțiune vasoconstrictoare al derivaților izotioureici poate fi realizat prin intermediul canalelor de calciu dependente de receptorii alfa-adrenergici (Ghicavîi V., 2006, 2012).

Metironul a fost cercetat preponderent de către savanții străini, iar izoturonul, difeturul și ravitenul – de către cei autohtoni (Мухин Е.А., Парий Б.И., 1972; Мухин Е.А. și coaut., 1974, 1983; Гикавый В.И., 1987). Acțiunea hipertensivă a metironului pentru prima dată a fost depistată de către Smirk în a. 1941. Ulterior influența metironului asupra sistemului cardiovascular a fost cercetată de mulți autori în experimente pe animale și cercetări clinice. Rezumatul acestor cercetări este prezentat în reviul lui Fastier (1949), la fel și în lucrarea lui Е.А. Мухин, Б.И. Парий și В.И. Гикавый (1974).

Conform datelor lui Г.В. Андреенко și coaut. (1958) și ale lui Hope (1959), metironul posedă proprietăți radioprotectoare. В.В. Малыгин și coaut. (1973) au determinat efectul protector al preparatului în intoxicarea cu oxigen. Astfel, alături de acțiunea hipertensivă, metironul mărește rezistența organismului la acțiunea factorilor extremali.

Influența izoturonului asupra sistemului cardiovascular. În aa. 1943 și 1947 Fastier și Smirk au relatat rezultatele cercetărilor farmacologice ale unor derivați ai izotioureei, inclusiv etil-, izopropil- și butilizotiuroniu. Autorii indică, că aceste substanțe după proprietățile lor sunt similare metironului și, la administrarea intravenoasă la pisici și câini decerebrați, narcotizați cu cloraloză și barbiton, provoacă următoarele efecte caracteristice: 1) mărirea rapidă a TA cu o durată de la 5 min. până la o oră; 2) micșorarea frecvenței contracțiilor cardiace; 3) mărirea amplitudinii și a frecvenței mișcărilor respiratorii; 4) potențarea și, în unele cazuri, prelungirea acțiunii presoare a epinefrinei.

Efectul hipertensiv a fost exprimat într-o măsură mai mare la metil-, etil- și izopropilizotiuroniu. Butilizotiuroniul a exercitat o influență variabilă asupra TA. După capacitatea de sensibilizare a vaselor față de efectul presor al epinefrinei preparatele se situau în următoare consecutivitate: etilizotiuroniu > izopropilizotiuroniu > butilizotiuroniu > metilizotiuroniu. Izoturonul, similar metironului, mărea de asemenea și acțiunea vasopresoare a fenilefrinei și mai puțin evident – pe cea a efedrienei. Rezultate similare cu epinefrina a obținut și Б.И. Парий (1972) în experimente asupra pisicilor uretanizate. Dar la utilizarea fenilefrinei și efedrienei nu s-a determinat potențarea

acţiunii vasopresoare a acestor preparate. Fastier şi Smirk (1943, 1947) au determinat că sub influenţa izoturonului se constrictă vasele perfuzate ale membrelor posterioare ale şobolanilor, se contractă unele fâşii arteriale şi că preparatul epinefrinei asupra lor. În experimente asupra vaselor urechii izolate de iepure la fel a fost depistată acţiunea vasoconstrictoare a preparatului (Мухин Е.А., 1967). La perfuzarea repetată multiplă a izoturonului în diluţie $1 \cdot 10^{-5}$ efectul vasoconstrictor al preparatului nu s-a micşorat, dar, dimpotrivă, s-a mărit. Astfel, în experimentele cu perfuzia vaselor urechii izolate de iepure fenomene de tahifilaxie nu au fost depistate.

Efectul hipertensiv al izoturonului se manifestă în experimente pe câini nenarcotizaţi la administrarea intravenoasă, subcutanată şi perorală. După cum a fost indicat, preparatul provoacă constricţia vaselor urechii izolate de iepure, ceea ce demonstrează mecanismul de acţiune periferic al lui. Această presupunere a fost confirmată şi în experimente asupra pisicilor narcotizate, la care după injectarea izoturonului mărirea persistentă a TA. La administrarea multiplă a preparatului în aceste condiţii au fost determinate fenomene de tahifilaxie.

În scopul analizei detaliate a mecanismului acţiunii vasoconstrictoare a izoturonului, precum şi pentru cercetarea eficacităţii preparatului în hipotensiuni arteriale acute, care apar la utilizarea diferitor preparate medicamentoase, au fost efectuate experimente, în care în calitate de analizator au fost utilizate substanţe vasodilatatoare, care exercită influenţă asupra diferitor verigi ale arcului reflector ce reglează nivelul TA (Мухин Е.А., Рачинский Ф.Ю., 1962; Мухин Е.А. şi coaut., 1978). În aceste experimente a fost demonstrat că izoturonul restabileşte valorile TA în hipotensiuni arteriale, provocate cu substanţe vasodilatatore cu diferite mecanisme de acţiune. Au fost utilizate preparate cu acţiune periferică, ce exercită acţiune spasmolitică (papaverină, nitrit de sodiu); ce blochează α-adrenoreceptorii (simpatolitin, benzolin, piridoxifen şi clorpromazină); ce excită colinoreceptorii (acetilcolină); ganglioblocante (hexametoniu, azametoniu). Din substanţele, ce micşorează TA pe contul acţiunii preponderent centrale, au fost utilizate tiopentalul sodic şi hexobarbitalul. Date similare la utilizarea izoturonului pe fundalul acţiunii clorpromazinei şi levomepromazienei (ultima, după cum se cunoaşte, similar clorpromazinei, blochează α-adrenoreceptorii) au fost obţinute de către М.Ф. Бакуля (1970), iar pe fundalul hexametoniului şi azametoniului - de către В.И. Гикавый (1971).

Experimental s-a determinat că izoturonul măreşte tonusul peretelui vascular ca urmare a creşterii permeabilităţii membranei celulare pentru ionii de calciu, cu majorarea consecutivă a influxului acestuia (Ghicavîi V.,

2006, 2012). Efectul antihipotensiv al izoturonului poate fi diminuat în primele 10 min. de către verapamil (blocant al canalelor lente de calciu) și α_2-adrenoblocantele selective (Darciuc V., 1998).

Izoturonul manifestă acțiune hipertensivă nu numai în hipotensiuni arteriale medicamentoase, dar și la micșorarea TA, determinată de hemoragie acută (Мухин Е.А., Рачинский Ф.Ю., 1962; Ghicavîi V.I., 2013).

Este cunoscut că acțiunea unor substanțe vasopresoare este determinată de eliberarea catecolaminelor din terminațiunile nervoase (adrenimimetice indirecte). Conform datelor lui Fastier și Grimmet (1961), deosebiri în efectul hipertensiv al metironului la șobolani, tratați sau netratați cu rezerpină, nu au fost observate. Rezultate similare referitor la izoturon au fost obținute de către Б.И. Парий (1973) în experimente asupra pisicilor rezerpinizate. La utilizarea preparatului tonusul membranei nictitante nu s-a modificat (fig. 13). Cum și era de așteptat, în condiții experimentale similare epinefrina mărirea mai semnificativă a TA și contracția mai puternică a membranei nictitante. Efectele respective ale efedrinei s-au micșorat brusc.

Toate faptele expuse dovedesc că mecanismul acțiunii hipertensive al metironului și izoturonului nu este determinat de influența lor asupra structurilor adrenergice (Мухин Е.А. și coaut., 1979).

Conform datelor lui А.А. Спасов (1977), mărirea tonusului peretelui vascular sub influența izoturonului este condiționată de mărirea permeabilității membranelor celulare pentru ionii de calciu. Preparatul modifică nesemnificativ metabolismul glucidic în vase și mărește activitatea ATP-azică a aortei.

După cum a fost menționat, modificările TA reprezintă reflecția generalizată a variațiilor RPVG și MVC. În acest context destul de importante sunt datele referitoare la influența izoturonului asupra acestor indici, de asemenea și asupra altor parametri ai hemodinamicii sistemice. В.И. Гикавый (1972) a efectuat cercetări asupra pisicilor anesteziate cu uretan. Autorul a demonstrat că, după administrarea intravenoasă a preparatului în doză de 5 mg/kg, concomitent cu hipertensiunea arterială, deja la al 2-lea minut se determină mărirea performanței cardiace și a RPVG (fig. 16). Conform opiniei multor cercetători (Гедеванишвили И.Д., Бегиашвили Т.В., 1961; Парин В.В., Меерсон Ф.З., 1965; Folkov, 1966), RPVG reflectă totalitatea modificărilor tonusului vaselor terminale ale patului arterial – ale vaselor de rezistență (rezistive). Sub influența izoturonului tonusul sumar al vaselor rezistive s-a mărit. Acest fenomen poate fi explicat prin acțiunea miotropă a preparatului, fapt indicat anterior la efectuarea experimentelor similare asupra vaselor organelor izolate, animalelor spinalizate și asupra altor obiecte de cercetare. Totuși către al 15-lea minut valoarea RPVG era practic egală cu cea inițială.

Probabil, în restabilirea valorilor RPVG un anumit rol în are activarea anastomozelor artero-venoase, ce se confirmă prin micşorarea duratei medii a unei circulaţii sanguine la al 15-lea minut.

Influenţa izoturonului asupra tonusului vascular este dovedită şi prin mărirea VSC, care s-a observat deja la al 2-lea minut după administrarea preparatului şi s-a menţinut în continuare (fig. 16). Mărirea MVC poate fi determinată de micşorarea numărului de capilare funcţionale şi de acţiunea miotropă a izoturonului faţă de vasele capacitante (Овсянников В.Г., 1977), cu atât mai mult, că a fost demonstrată existenţa unei reglări separate ale tonusului vaselor rezistive şi capacitante (Ткаченко Б.И., 1970, 1979).

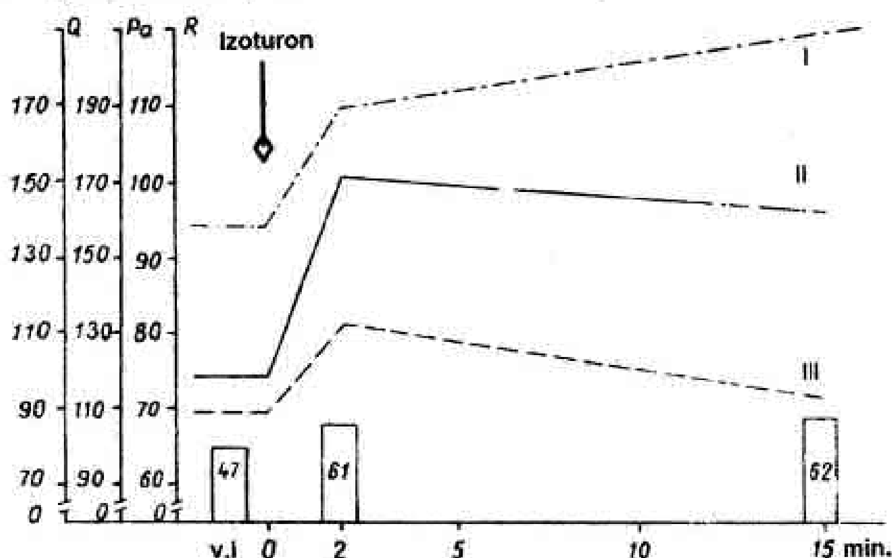


Fig. 16. *Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice la administrarea intravenoasă a izoturonului. I – MVC (Q) ml/kg/min.; II – TA (Pa) mmHg; III – RPVG (R) dyn·sec·cm⁻⁵/kg. Coloanele indică VSC, ml/kg; v.i. – valorile iniţiale*

MVC la al 2-lea minut după administrarea izoturonului depăşea valoarea iniţială cu 22%, iar către minutul al 15-lea el s-a mărit şi mai mult (tab. 22). Mărirea MVC s-a îmbinat cu mărirea volumului sistolic al cordului (fig. 17). Ultima poate fi determinată de bradicardie şi, în consecinţă, prelungirea duratei de umplere diastolică a cordului. Deoarece mărirea volumului sistolic al cordului s-a înregistrat şi la al 15-lea minut după administrarea izoturonului, atunci când frecvenţa pulsului a atins valorile iniţiale, ea într-o măsură mai mare poate fi determinată de mărirea returului venos. Aceasta este confirmată şi prin hipervolemia evidentă şi prin păstrarea vitezei mărite a fluxului sanguin în porţiunea venoasă a patului vascular.

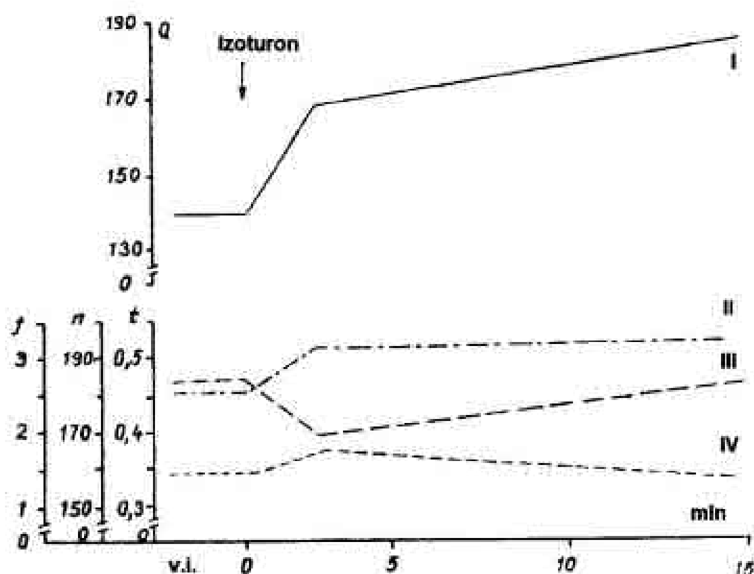


Fig. 17. *Modificarea volumului sistolic, pulsului și duratei unei circulații sangvine complete la administrarea izoturonului (5 mg/kg) în corelare cu modificările MVC: I – MVC (Q), ml/kg/min.; II – volumul sistolic (f), ml; III – FCC (n), bătăi/min.; IV – durata unei circulații sangvine complete (t), min.; v.i. – Valorile inițiale*

Tabelul 22

Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice la pisici după administrarea unimomentană intravenoasă a izoturonului în doza de 5 mg/kg (n=9)

Parametrii	Valori inițiale	Timp după administrarea izoturonului			
		Al 2-lea min.	p	Al 15-lea min.	p
TA, mmHg	118±7,1	171±4,77	<0,001	161±6,49	<0,001
FCC, bătăi/min.	183±6,18	169±3,02	<0,01	182±5,02	>0,5
VSC, ml/kg	47±3,8	61±2,55	<0,001	62±3,75	<0,01
MVC, ml/kg/min.	138±7,87	168±6,07	<0,01	187±8,52	<0,001
Indicele cardiac, l/m^2 suprafață corp	1,64±0,11	1,98±0,075	<0,01	2,22±0,1	<0,001
VS, ml	2,5±0,19	3,2±0,11	<0,001	3,4±0,2	<0,01
Viteza liniară a fluxului sanguin pe porțiunea atriu drept-arteră femurală, sec	6,9±0,85	5,4±0,35	<0,01	5,4±0,39	<0,01
RPVG, $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}/kg$	$69 \cdot 10^{-3} \pm 4{,}71 \cdot 10^{-3}$	$82 \cdot 10^{-3} \pm 1{,}61 \cdot 10^{-3}$	<0,001	$71 \cdot 10^{-3} \pm 2{,}81 \cdot 10^{-3}$	>0,5
Numărul de circulații sanguine complete în min.	3,0±0,21	2,8±0,16	>0,2	3,2±0,31	>0,5
Timpul unei circulații sanguine complete, min.	0,34±0,025	0,37±0,024	>0,2	0,33±0,031	>0,5
LVS, g/cm	402±45,1	759±46,4	<0,001	747±65,1	<0,001

Astfel, în baza experimentelor, efectuate de către В.И. Гикавый (1972), se poate de concluzionat că mărirea îndelungată a TA, oservată la administrarea intravenoasă a izoturonului, depinde atât de mărirea performanței cordului, cât şi de mărirea RPVG. Probabil, performanței cordului îi revine un rol mai mare, comparativ cu modificările RPVG, cel puțin în perioadele tardive de acțiune ale izoturonului.

Ulterior В.И. Гикавый (1987), utilizând metoda termodiluției, a cercetat caracterul influenței izoturonului asupra parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice pe o perioadă îndelungată (mai mult de o oră) şi a concretizat mecanismul acțiunii hipertensive al preparatului în diferite perioade de acțiune ale lui.

Rezultatele acestor experimente au demonstrat că efectul hipertensiv, ce se dezvoltă la administrarea intravenoasă unimementană a izoturonului şi durează îndelungat (mai mult de o oră), este determinat atât de mărirea RPVG, cât şi de majorarea MVC. Necesită de menționat că în acțiunea antihipotensivă a izoturonului măririi RPVG îi revine un rol mai important, comparativ cu MVC, mai ales în perioadele tardive de acțiune ale preparatului (15-60 min.) (fig. 18).

Analiza modificărilor parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice după 15 min. de la utilizarea izoturonului demonstrează că preparatul, mărind TA şi RPVG, nu provoacă schimbări semnificative ale MVC şi VS în această perioadă, creând astfel premise pentru ameliorarea perfuziei tisulare (Гикавый В.И., 1987).

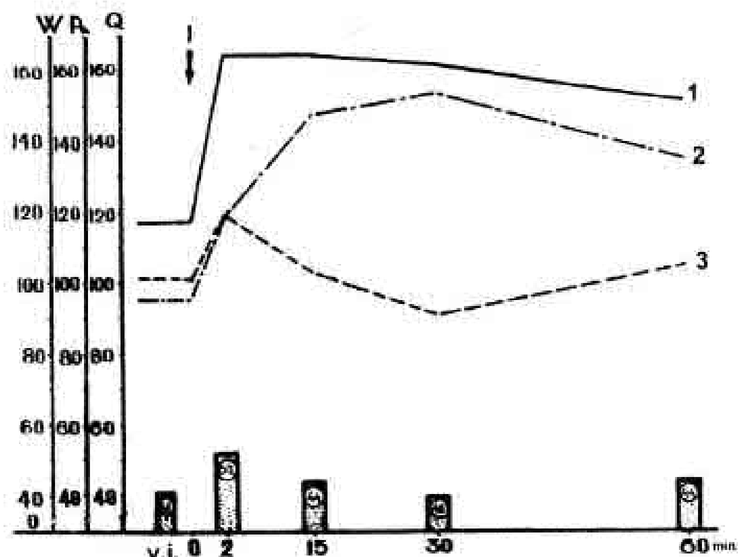


Fig. 18. *Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice sub influența izoturonului (5 mg/kg): 1 – TA (Pa), mmHg; 2 – RPVG (W), dyn•sec•cm-5/kg; 3 – MVC, ml/kg/min. prin coloane sunt prezentate valorile VSC, ml. V.I. – valorile inițiale, I – momentul administrării izoturonului*

În experimente asupra șoarecilor preparatul a demonstrat o anumită acțiune antiaritmică și a mărit semnificativ efectul antiaritmic al procainamidei (Мухин Е.А. și coaut., 1978).

Asupra atriilor izolate de pisici cu contracții spontane izoturonul (4•10-5 g/ml) exercită acțiuni exprimată inotrop pozitivă și cronotrop pozitivă (Ковалев Г.В., Спасов А.А., 1977). Rezerpinizarea prealabilă a animalelor, la fel și adăugarea în soluția nutritivă Lokk pentru atriile izolate cu contracții spontane a propranololului (6•10-6 g/ml) micșorează efectele cardiotrope ale izoturonului și asupra automatismului atriilor izolate, care, în opinia autorilor, sunt determinate de activarea β-adrenoreceptorilor miocardului de către catecolaminele, eliberate din țesutul miocardic sub influența izoturonului.

Un aspect important al cercetării farmacodinamiei preparatelor vasoactive este determinarea caracterului acțiunii predominante asupra tonusului vaselor arteriale și venoase în general cât și asupra unor regiuni concrete. Cercetând experimental caracterul modificărilor rezistenței și umplerii sanguine a vaselor intestinului subțire la utilizarea izoturonului, В.И. Гикавый (1987) a determinat că intesitatea stimulului umoral și starea inițială a vaselor influențează atât valoarea, cât și caracterul modificărilor acestor parametri. Atunci când presiunea de perfuzie este majorată, administrarea izoturonului în doze crescânde determină mărirea atât a numărului, cât și a gradului de exprimare a reacțiilor dilatatorii ale vaselor arteriale intestinale. Efectul constrictor al izoturonului față de vasele arteriale se manifestă în totalitate la valori ale presiunii de perfuzie, apropiate de cele fizologice (fig. 19). La valori inițiale micșorate ale presiunii de perfuzie, sub influența izoturonului se determină micșorarea intensității reacțiilor constrictive ale vaselor arteriale intestinale, iar pe fundal de utilizare a papaverinei, izoturonul practic nu exercită acțiune asupra acestor vase, ceea ce se explică prin antagonismul acestor substanțe.

Asupra vaselor sangvine ale mușchilor scheletici ai gambei, izoturonul, în condiții apropiate de cele fiziologice, provoacă o mărire dozodependentă a rezistenței vaselor arteriale, pe când rezistența vaselor capacitante nu se modifică (Гикавый В.И., 1987). Pe fundalul acțiunii papaverinei, izoturonul nu determină modificări ale reactivității acestor vase. La micșorarea artificială a presiunii de perfuzie, izoturonul provoacă atât reacții constrictoare ale vaselor arteriale, cât și constrictor-dilatatoare (fig. 20). În ambele cazuri (micșorarea artificială a presiunii de perfuzie și utilizarea papaverinei) izoturonul nu determină modificări ale vaselor venoase. La utilizarea izoturonului pe fundal de majorare a presiunii de perfuzie, se determină creșterea rezistenței doar a vaselor arteriale, intensitatea căreia este mai mică, comparativ cu cea înregistrată la administrarea preparatului în condiții de presiune de perfuzie apropiată de cea fiziologică (Гикавый В.И.,1987).

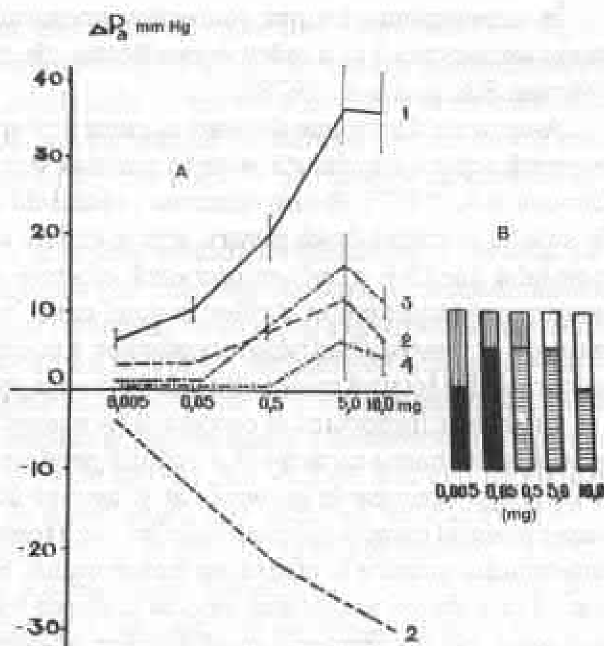


Fig. 19. *Modificarea valorilor și caracterului reacției vaselor arteriale intestinale la administrarea izoturonului în doze crescânde (mg): A – la diferite valori inițiale ale presiunii de perfuzie: 1 – normală, 2 – majorată, 3 – micșorată, 4 – la administrarea papaverinei, ΔPa – valoarea presiunii de perfuzie, mmHg; B – raportul procentual al diferitor tipuri de reacții în condiții de presiune de perfuzie inițială majorată:* ▤ *- reacții constrictor-dilatatoare,* ▥ *- dilatator-constrictoare,* ☐ *- dilatatoare,* ■ *- reacții constrictoare*

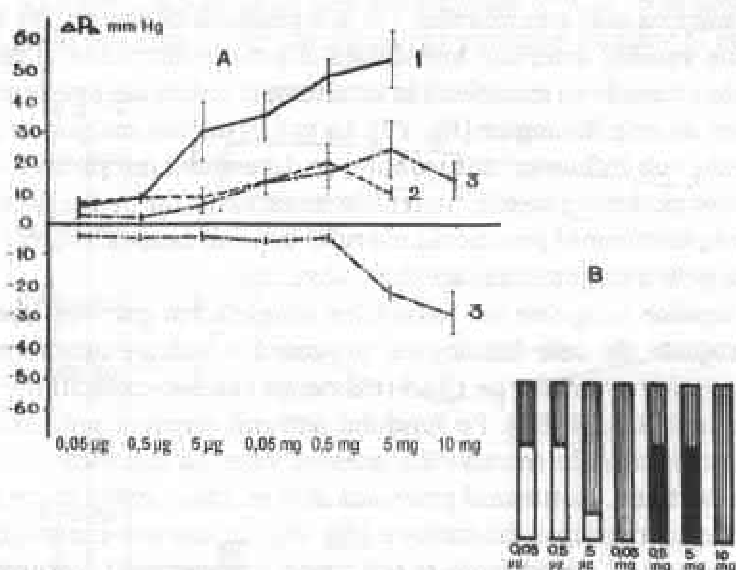


Fig. 20. *Modificarea valorilor și caracterului reacției vaselor arteriale ale mușchilor scheletici la administrarea izoturonului în doze crescânde (μg și mg): A – la diferite valori inițiale ale presiunii de perfuzie: 1 – normală, 2 – majorată, 3 – micșorată, 4 – la administrarea papaverinei, ΔPa – valoarea presiunii de perfuzie, mmHg; B – raportul procentual al diferitor tipuri de reacții în condiții de presiune de perfuzie inițială majorată:* ▥ *- dilatator-constrictoare,* ☐ *- dilatatoare,* ■ *- reacții constrictoare*

Într-un şir de lucrări a fost cercetată influenţa preparatului asupra hemodinamicii sistemice la acţiunea unor factori extremali. Influenţa benefică a izoturonului asupra hemodinamicii sistemice în şocul traumatic a fost demonstrată de către И.В. Буторина (1963). Ea a determinat că administrarea intravenoasă a izoturonului în fazele iniţiale ale şocului este însoţită de mărirea TA cu stabilizarea ei ulterioară, mărirea nesemnificativă a tensiunii venoase şi mărirea evidentă a VSC. Rezultatul acestei acţiuni a fost prelungirea duratei vieţii şi a supravieţuirii animalelor experimentale.

În experimente asupra pisicilor pe model de şoc traumatic după Cannon a fost cercetată influenţa izoturonului asupra parametrilor principali ai circulaţiei sangvine (Ершова И.Н., Заветная Г.Л., 1973; Ершова И.Н., 1975). Experimentele au demonstrat că administrarea intravenoasă a izoturonului în doza de 5 mg/kg la pisici în faza torpidă a şocului traumatic a determinat mărirea TA şi RPVG (tab. 23).

Tabelul 23

Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice în faza torpidă a şocului traumatic experimental (după Ершова И.Н., 1975)

Parametrii	Valori iniţiale	Timp după administrarea izoturonului			
		Până la administrarea izoturonului	p	După administrarea izoturonului	p
TA, mmHg	160±11,8	67±6,5	<0,01	83±12,5	<0,05
MVC, ml/kg/min.	128±26,5	66±11,6	<0,01	61±13.7	>0,05
VS, ml	2,4±0,30	13±0,20	<0,01	0,9±0,17	>0,05
FCC, contracţii/min.	196±4,5	110±23,2	<0,01	183±10,0	>0,05
Tensiunea venoasă centrală, mmH_2O	20±10,9	13±3,1	>0,05	19±5,0	>0,05
RPVG, $dyn{\cdot}sec{\cdot}cm^{-5}/kg$	127±18,6	93±11,0	<0,05	126±17,2	<0,05
LVS, g/cm	505 ±104,2	129±15,1	>0,01	223±110,8	>0,05

MVC, VS şi lucrul cordului s-au modificat diferit. Efectul hipertensiv al izoturonului a fost rezistent şi a durat în medie 40 minute. Aceste date au permis de concluzionat că în şoc se păstrează sensibilitatea vaselor faţă de izoturon, iar efectul hipertensiv este determinat în special de mărirea rezistenţei vaselor rezistive. În experimente pe câini de către В.Г. Овсянников au fost obţinute rezultate pozitive la tratamentul şocului anafilactic cu izoturon şi cu complexul izoturon + polidez. S-a determinat mărirea TA, care s-a menţinut la un nivel stabil pe contul măririi unui şir de parametri ai hemodinamicii sistemice (MVC, RPVG, VS, lucrul cordului) şi a normalizării microcirculaţiei. Complexul izoturon + polidez s-a dovedit a fi cel mai eficient. Rezultatele obţinute i-au permis autorului să recomande izoturonul şi complexul lui cu polidez pentru tratamentul şocului anafilactic.

Izoturonul, administrat unimomentan intravenos în doza 5 mg/kg la pisici cu traumatism operator modelat, manifestă acţiune hipertensivă pronunţată şi de durată (mai mult de 60 min). efectul antihipotensiv al preparatului este determinat în special de mărirea debitului cardiac şi a MVC (în faza iniţială), precum şi a RPV (în fazele mai tardive). Preparatul micşorează frecvanţa respiraţiilor, nu provoacă modificări pronunţate ale conţinutului oxihemoglobinei în sângele arterial şi măreşte diferenţa artero-venoasă a oxigenului, în special ca urmare a micşorării conţinutului oxihemoglobinei în sângele venos (Гикавый В.И., 1987).

La pisici cu şoc traumatic, utilizarea unimomentană intravenoasă a izoturonului în doza 5 mg/kg în perioada de stabilizare a fazei torpide determină mărireaa TA, TVC, şi a RPVG. MVC şi VS demonstrează o tendinţă de micşorare, iar FCC şi LVS - de mărire, acestea fiind nesemnificative (Гикавый В.И., 1987). Astfel, autorul conchide că în şoc este prezervată sensibilitatea vaselor către izoturon, iar acţiunea lui antihipotensivă este determinată preponderent de mărirea rezistenţei vaselor arteriale şi a celor venoase, cu redresarea aproape în întregime a RPVG şi TV până la valorile iniţiale.

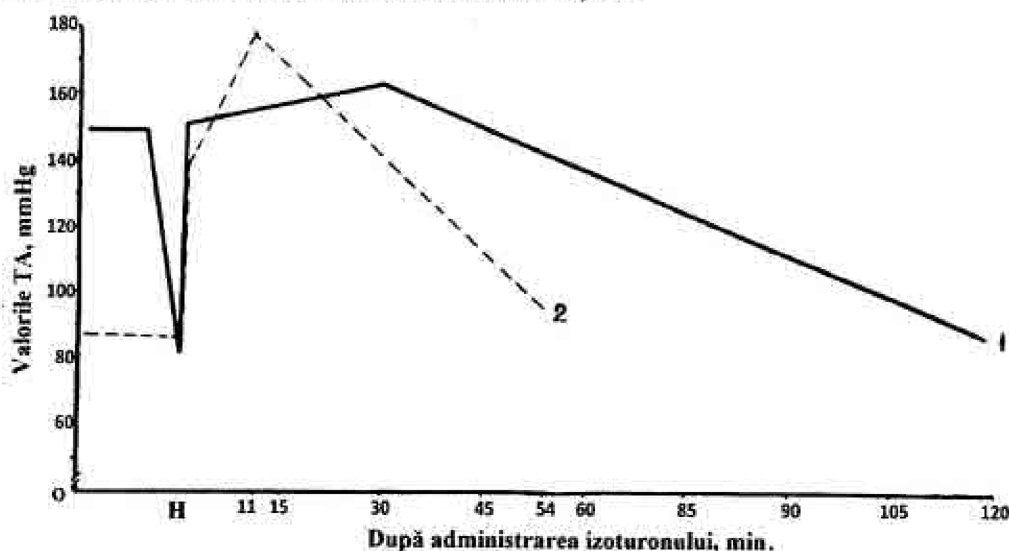


Fig. 21. *Modificarea nivelului TA după administrarea izoturonului (5 mg/kg) în hemoragie acută (I) şi după restabilirea volumului ei (2). H – după hemoragie*

În hipotensiune arterială acută hemoragică la pisici, fără restabilirea ulterioară a volumului sangvin pierdut, izoturonul manifestă acţiune atihipotensivă exprimată şi de durată. Gradul de mărire a TA este invers proporţional cu timpul de dezvoltare a efectului maxim al preparatului, adică la dezvoltarea rapidă a acţiunii vasoconstrictoare TA atinge valori mai mari decât în cazul dezvoltării

lente a efectului. Utilizarea izoturonului în aceeași doză pe fundal de restabilire prealabilă a volumului sangvin pierdut este însoțită de acțiune hipertensivă exprimată, care se dezvoltă mai rapid comparativ cu cazul anterior. În aceste experimente s-a determinat corelarea directă dintre timpul de atingere a efectului hipertensiv maximal și durata lui, adică cu cât efectul se dezvoltă mai lent, cu atât durata lui este mai mare (fig. 21). În aceste experimente s-a determinat și micșorarea semnificativă a FCC și a frecvenței respirației (Гикавый В.И., 1987).

Conform concepțiilor moderne, modificările principalilor indici, care caracterizează circulația sangvină sistemică, într-o mare măsură depind de starea funcțională a vaselor terminale. La cercetarea influenței izoturonului asupra microcirculației în experimente pe șobolani s-a determinat, că aplicarea preparatului în diluție 1:5000 pe suprafața mezoapendixului nu este însoțită de modificări vizibile ale fluxului sanguin în vasele terminale. Ultimul a rămas uniform, rapid și laminar. Diametrul microvaselor mezoapendixului după aplicarea izoturonului practit nu s-a modificat (Гикавый В.И., 1972).

Un tablou similar s-a observat la aplicarea izoturonului în diluție 1 :5000 pe suprafața piamaterului. Diametrul vaselor terminale ale piamaterului (artere mici, arteriole și venule) nu s-a modificat. Fluxul sangvin în vasele piale era rapid și laminar. Aplicarea repetată a aceleiași soluții nu a fost însoțită de modificări vizibile ale microcirculației în vasele mezoapendixului și piamaterului (Гикавый В.И., 1972).

Conform datelor lui С.А. Селезнев și О.П. Храброва (1973), aplicarea izoturonului în diluție de 1:1000 pa mezoapendixul șobolanilor a determinat micșorarea lumenului sumar al anastomozelor artero-venoase și ale arteriolelor în medie cu 22-24%. În același sens acționa și norepinefrina, însă efectul ei era mai exprimat, astfel încât lumenul anastomozelor s-a modificat în medie cu 43%, iar lumenul sumar al arteriolelor – cu 34%. Aceasta a fost reflectat și în modificările coeficientului de activitate ale anastomozelor artero-venoase.

La utilizarea izoturonului în diluția 1:500 în experimentele lui В.И. Гикавый și О.П. Храброва (1972) tonusul vaselor rezistive ale mezoapendixului (arteriole, metarteriole) s-a mărit brusc, ceea ce s-a manifestat prin micșorarea diametrului lor. Într-o măsură mai mare au reacționat arteriolele de ordinul III și metarteriolele și mai puțin – arteriolele de ordinul II (tab. 24). Fluxul sangvin în vasele patului arterial s-a accelerat, dar s-a păstrat caracterul laminar. Diametrul venulelor nu s-a modificat. S-a micșorat brusc numărul de capilare funcționale, ceea ce, probabil, este determinat de mărirea tonusului sfincterelor precapilare. Necesită de menționat că la aplicarea multiplă a izoturonului nu au fost depistate fenomene de tahifilaxie. Arterele mici (>50 μm) ale piamaterului au reacționat similar la aplicarea preparatului în diluție de 1:500 (Гикавый В.И., 1970; Гикавый В.И., Мухин Е.А., 1970; Мухин Е.А., Гикавый В.И., 1981). Arteriolele în aceste condiții nu au reacționat (fig. 22).

Tabelul 24

Influenţa aplicării izoturonului în diluţia 1:500 asupra diametrului vaselor terminale şi a numărului de capilare funcţionale ale mezoapendixului de şobolani în corelare cu modificările TA

Obiectul cercetării	Numărul observaţiilor	Iniţial	După 2 min. de la aplicarea izoturonului	p	După 5 min. de la spălarea izoturonului	p	După 2 min. de la aplicarea repetată a izoturonului	p	După 5 min. de la spălarea izoturonului	p
Arteriole de ordinul II, µm	9	35±0,7	24±0,9	<0,001	35±0,7		25±1,1	<0,001	34±0,5	>0,2
Arteriole de ordinul III, µm	10	24±0,5	15±0,6	<0,001	24 ±0,5		16±0,7	<0,001	24±0,3	>0,1
Metarteriole, µm	9	16±0,9	10±0,8	<0,001	16±0,9		10±0,8	<0,001	16±0,2	>0,2
Venule, µm	15	40±2,3	40±2,3		40±2,3		40±2,3		40±2,3	
Numărul capilarelor funcţionale	15	12±1	5±0,8	<0,001	12±0,2	>0,05	5±0,9	<0,001	12±0,3	>0,2
TA, mmHg	15	118±3,6	121±1,7	>0,05	119±1,7	>0,5	118±1,1	>0,2	117±1,7	>0,5

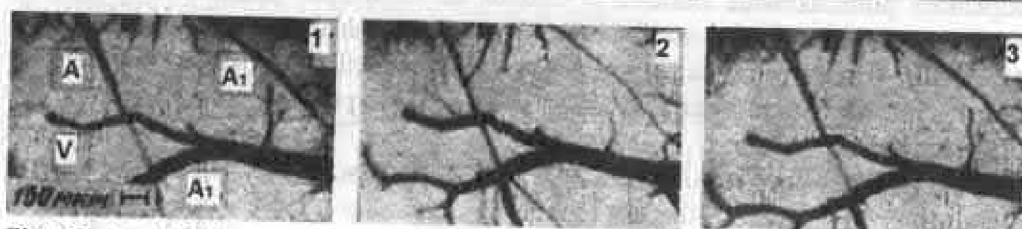


Fig. 22. *Reactivitatea vaselor piamaterului şobolanilor la aplicarea izoturonului în diluţie 1:500. 1 – până la aplicarea izoturonului; 2 – după aplicarea izoturonului; 3 – după spălarea soluţiei de izoturon; A – arteră mică; A_1 – arteriolă; V – venulă*

Destul de interesante sunt observaţiile lui С.А. Селезнев şi О.П. Храброва (1973), remarcate la cercetarea influenţei izoturonului asupra vaselor terminale ale animalelor, la care s-a provocat şocul traumatic. În aceste condiţii, sub influenţa preparatului în diluţie de 1:1000, suprafaţa totală a secţiunii transversale a arteriolelor precapilare şi a anastomozelor artero-venoase s-a micşorat cu 25-28%. Coeficientul de activitate al anastomozelor artero-venoase nu s-a modificat. Într-un şir de cazuri, după aplicarea izoturonului în faza torpidă, autorii au observat apariţia capilarelor funcţionale, fenomen ce nu a fost determinat la aplicarea norepinefrinei.

Conform datelor lui И.Н. Ершова (1975), la aplicarea izoturonului (2 picături soluţie, ce conţine 2 mg preparat într-un ml) pe mezoapendixul şobolanilor, în faza torpidă a şocului traumatic, s-a observat îngustarea lumenului vaselor (arteriole şi venule) şi micşorarea numărului capilarelor funcţionale. Aplicarea izoturonului nu a provocat mărirea agregării eritrocitelor, iar în unele experimente a avut loc accelerarea vitezei fluxului sangvin (tab. 25).

Tabelul 25

Influența aplicării izoturonului asupra microcirculației mezoapendixului șobolanilor (n=6) în șocul traumatic (după Ершова И.Н., 1975)

Obiectul cercetării	Starea inițială	Faza torpidă			
		Până la aplicare	p	După aplicare	p
Artere mici	27± 1,2	24 ± 1,3	<0,01	22 ±1,2	<0,01
Arteriole ramificante	19±0,6	16±0,6	< 0,01	4 ±0,3	< 0,01
Arteriole terminale	15±0,4	13±0,6	< 0,01	11 ±0.6	< 0,01
Venule	196±4,5	110±23,2	<0,01	183±10,0	>0,05
Numărul capilarelor funcționale	14±1,0	5±0,8	<0,01	2±1,1	<0,01

La aplicarea aceleiași soluții de izoturon pe suprafața piamaterului șobolanilor în condiții de șoc traumatic s-a determinat o îngustare moderată a arteriolelor cu diametrul mai mare de 50 µm (tab. 26); modificări ale diametrului venelor piale nu s-au depistat (Ершова И.Н., 1975). Astfel, microvasele mezoapendixului și ale piamaterului în condiții de șoc reacționează diferit la aplicarea preparatului.

Tabelul 26

Influența aplicării izoturonului asupra diametrului vaselor piamater ale șobolanilor (n=6) în șocul traumatic (după Ершова И.Н., 1975)

Obiectul cercetării	Starea inițială	În stare de șoc			
		Până la aplicare	p	După aplicare	p
Artere cu diametrul <50 µm	41 ±2,5	40±2,2	>0,05	39± 2,9	>0,09
Artere cu diametrul >50 µm	65±3,5	66 ±4,0	>0,05	61 ±3,2	<0,05
Vene	119±11,8	120±11,1		120 ±11.1	

Reactivitatea patului microcirculator al mezoapendixului șobolanilor la administrarea intravenoasă a izoturonului în doză de 20 mg/kg puțin se deosebea de acea, care s-a observat la aplicarea acestei substanțe în diluția de 1:500. Cea mai exprimată micșorare a diametrului vaselor terminale și a numărului de capilare funcționale s-a determinat în primele 10-20 minute după administrarea izoturonului. Ulterior diametrul vaselor și numărul capilarelor funcționale începeau treptat să se restabilească (tab. 27) (Гикавый В.И., 1972).

Tabelul 27

Influența izoturonului în doza 20 mg/kg, administrat intravenos, asupra diametrului vaselor terminale și a numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului de șobolani în corelare cu modificările TA

Obiectul cercetării	Numărul observațiilor	Inițial	După administrarea izoturonului											
			Primul min.	p	Al 5-lea min.	p	Al 10-lea min.	p	Al 20-lea min.	p	Al 30-lea min.	p	Al 50-lea min.	p
Arteriole de ordinul II, µm	9	35±0,6	26 ±0,9	< 0,001	26±1,4	< 0,001	27±0,8	< 0,001	30±1,7	<0,02	31±1,4	<0,05	31 ±1,4	<0,02
Arteriole de ordinul III, µm	8	25 ±0,5	18±1,0	< 0,001	19±0,6	<0,001	19±0,8	< 0,001	22 ±0,8	<0,02	23, ±0,8	>0,1	23 ±0,8	>0,1
Metarteriole, µm	7	16±0,4	10±1.2	<0,01	11 ±1,5	<0,01	9,3±1,2	<0,01	±	<0,05	±	<0,05	±	>0,1
Venule, µm	11	36 ±2,0	36 ±2,0		36 ±2,0		36±2		36±2		36±2		36±2	
Numărul capilarelor funcționale	11	12±1,1	3±1,1	< 0,001	3±1,1	<0,001	3±1,1	<0,001	6±0,7	<0,001	7±0,8	<0,001	9±0,5	<0,001
TA, mmHg	11	114±4,5	169±3,8	< 0,001	158 ±3,4	<0,001	155±3,7	<0,001	150±4,2	<0,001	145±4,4	<0,001	143±4,1	<0,001

В.Г. Овсянников (1978), cercetând influența administrării intravenoase a izoturonului în doze de 5-10 mg/kg asupra microcirculației în mezenteronul câinilor în condiții de șoc anafilactic, a determinat accelerarea fluxului sangvin în arteriole, o parte de vene și capilare. Venulele se constrictau semnificativ. Agregarea elementelor figurante sangvine dispărea în totalitate.

Vasele terminale ale piamater la administrarea intravenoasă a izoturonului au reacționat bifazic. În prima fază s-a determinat micșorarea lumenului arterelor mici și a arteriolelor și accelerarea fluxului sangvin prin ele, iar în a doua – dilatarea lor cu o careva încetinire a vitezei fluxului sangvin (fig. 23). Cum a fost indicat anterior, la aplicarea izoturonului s-a determinat îngustarea doar a arterelor mici ale piamaterului.

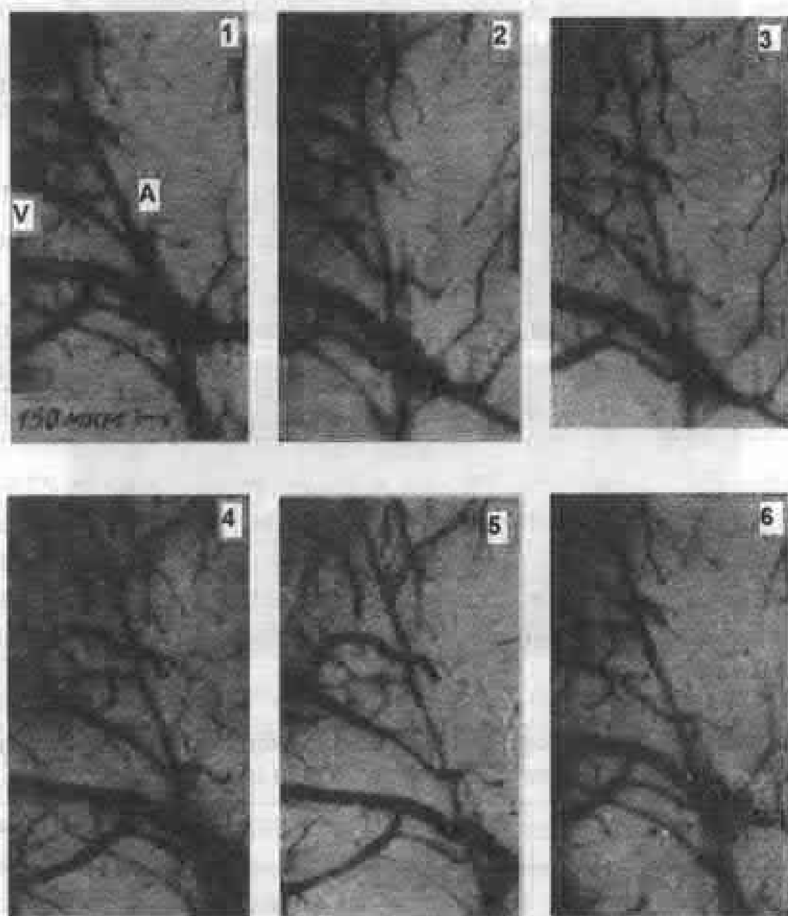


Fig. 23. *Reactivitatea vaselor piamaterului șobolanilor la administrarea intravenoasă a izoturonului (20 mg/kg). 1 – până la administrare; 2 – la 1-ul min. după administrare; 3 – la al 10-lea min.; 4 – la al 20-lea min.; 5 – la al 30-lea min.; 6 – la al 5o-lea min.; A – arteră mică; V – venulă*

La cercetarea experimentală a acţiunii izoturonului asupra microhemocirculaţiei ficatului şi rinichilor prin microscopie intravitală, В.И. Гикавый (1987) a determinat unele legităţi generale ale acesteia: 1) îngustarea lumenului microvaselor ficatului şi ale rinichilor; 2) micşorarea locală a numărului de capilare funcţionale; 3) mărirea vitezei fluxului sangvin în porţiunile arterială şi venoasă ale patului microvascular; 4) lipsa fenomenelor intravasculare detrimentale (stază, agregare etc.).

Conform datelor Catedrei de farmacologie a Institutului de Stat de Medicină din Chişinău, administrarea intravenoasă a izoturonului la iepuri în doza de 5 mg/kg a determinat micşorarea semnificativă şi prelungită (mai mult de 60 minute) a lumenului vaselor (artere şi vene) retinei (fig. 24). Rezultatele tonometriei, ce caracterizează dinamica modificărilor tensiunii intraoculare (TIO) după 2, 10, 15, 30 şi 60 minute după administrarea izoturonului sunt prezentate în tabelul 28. Izoturonul a micşorat TIO începând cu al 2-lea minut şi acţiunea sa a durat mai mult de 45-60 min. ulterior TIO treptat s-a întors la nivelul valorilor iniţiale.

Tabelul 28

Influenţa izoturonului (5 mg/kg) asupra tensiunii intraoculare (mmHg) la iepuri (n=13)

Valorile iniţiale	TIO la diferite intervale de timp după administrarea intravenoasă a izoturonului									
	2 min.	p	10 min.	p	15 min.	p	30 min.	p	60 min.	p
22,9±0,66	18,4±0,66	<0,001	18,8±0,88	<0,001	18,7±0,7	<0,001	19,7±1,14	<0,002	20,7±0,66	<0,002

Sub influenţa preparatului, TIO s-a micșorat în medie de la 22,9 până la 18,7 mmHg, adică cu 4,2 mmHg (p<0,001). Probabil, acest efect al izoturonului faţă de TIO este determinat de vasoconstricţia vaselor retinei şi a corpului ciliar, cu o oarecare micşorare consecutivă a producerii umorii apoase. La utilizarea izoturonului indicii tonografici după А.П. Нестеров s-au modificat în modul următor (tab. 29):

Tabelul 29

Modificarea indicilor tonografici oftalmici la administrarea intravenoasă a izoturonului (5 mg/kg) la iepuri

Indicele	Până la administrarea izoturonului	După administrarea izoturonului
P_0, mmHg	13,6	11,8
C	0,25	0,16
F, mm^3	0,9	0,29
CB (coeficientul Becker)	54	74

După cum se vede în rezultatele prezentate, micșorarea TIO adevărate (P_0) este însoțită de modificări relative ale coeficientului de eflux (C) și de micșorarea triplă a minut-volumului (F).

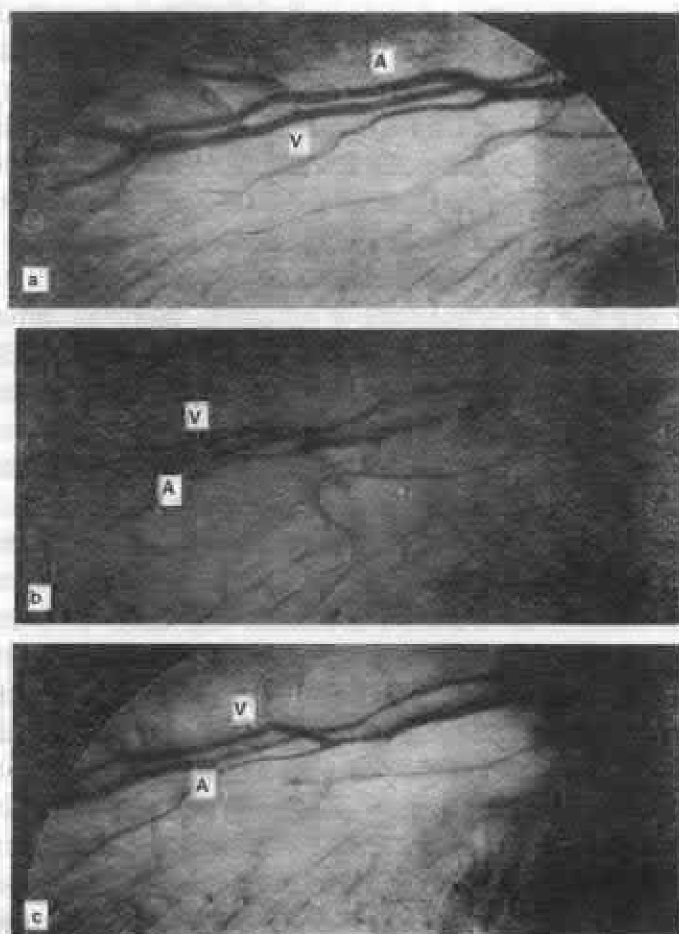


Fig. 24. *Vasele fundului ochiului iepurelui până la administrarea izoturonului (a), după 30 min. (b) și după 45 min. (c) de la adminstrarea izoturonului. A – vas arterial, B – vas venos*

Astfel, rezultatele experimentelor au demonstrat că vasele precapilare ale mezoapendixului șobolanilor sub acțiunea izoturonului își micșorează lumenul, pe când diametrul venulelor nu se modifică. La câini preparatul a determinat contracția venulelor, la iepuri – modificarea calibrului vaselor retinei. La șobolani reactivitatea vaselor piamaterului a fost bifazică: după constricția de scurtă durată, survenea dilatarea lor. Prin urmare, izoturonul exercită influență variată asupra vaselor terminale ale diferitor țesuturi ale organismului.

În şocul traumatic experimental, sub acţiunea izoturonului parametrii echilibrului acido-bazic se ameliorează ca urmare a îmbunătăţirii fluxului sangvin hepatic, cu sporirea utilizării lactatului de către ficat (Darciuc V., 1998). În hemoragia acută, izoturonul împiedică dezvoltarea acidozei metabolice prin micşorarea deficitului de baze tampon şi creşterea concentraţiei ionilor de bicarbonat şi a pH în sânge (Darciuc V., 1998). Similar, S-metilizotioureea micşorează nivelul acidozei lactice în cazul hipotensiunii arteriale cauzate prin administrarea lipopolizaharidelor (Rosselet, 1998). Astfel, proprietăţile derivaţilor izotioureici de a corija acidoza metabolică şi hipoxia fac utilizarea acestor substanţe în stările respective mai avantajoasă, comparativ cu majoritatea substanţelor antihipotensive utilizate în practica medicală.

Datele cercetărilor experimentale a influenţei izoturonului asupra sistemului cardiovascular au fost completate şi extinse prin cercetările clinice ale preparatului. Observările, efectuate asupra subiecţilor umani practic sănătoşi, au demonstrat că administrarea intramusculară şi intravenoasă a izoturonului în doze de la 50 până la 300 mg provoacă o somnolenţă moderată, bradicardie exprimată şi paloarea evidentă a tegumentelor (Лапинская Б.Ю., Мухин Е.А., 1968). Durata acţiunii hipertensive în aceste cazuri nu a fost identică. Astfel, la injectarea preparatului în doze mici (50 mg i/v, 100 mg i/m), efectul a durat de la 30 până la 60 minute, iar la utilizarea dozelor mai mari – de la 2 până la 4 ore şi mai mult.

Izoturonul măreşte evident atât tensiunea minimală, cât şi cea mediudinamică şi maximală. Acţiunea preparatului, administrat intramuscular în doză de 200-300 mg, este însoţită de o careva micşorare a TA sistolice şi a MVC. În toate observările după injectarea izoturonului se determină mărirea RPVG în medie de la 43,4 până la 72,3 u.c. Autorii au concluzionat că mărirea tensiunii hemodinamice medii la utilizarea izoturonului este determinată nu de modificările MVC, dar de mărirea rezistenţei faţă de fluxul sangvin în patul precapilar. Analiza datelor electrocardiografice a arătat că, sub influenţa izoturonului, ritmul normal frecvent se schimbă în bradicardie sinusală. Alte modificări logice ale undelor şi intervalelor ECG la subiecţii cercetaţi nu se determină. La locul administrării izoturonului nu se depistează senzaţii dureroase şi infiltrate.

Б.М. Васильев (1966) în baza datelor clinice, obţinute după administrarea izoturonului la pacienţii neurochirurgicali în diferite tipuri de dereglări ale circulaţiei sanguine, a concluzionat că izoturonul este un preparat efectiv hipertensiv cu acţiune rapidă. La administrarea intravenoasă sau intramusculară, efectul lui hipertensiv durează 1-2 ore. Izoturonul, conform opiniei autorului, prezintă o mare valoare pentru menţinerea homeostazei în condiţii de epuiza-

re a sistemului hipofizar-adrenal, adică poate fi utilizat pe parcursul reanimării atunci când simpatomimeticele cunoscute (epinefrină, fenilefrină, norepinefrină) nu exercită acțiune vasoconstrictoare. Efecte negative adverse ale preparatului în acest caz nu se determină.

Date referitoare la utilizarea clinică a izoturonului pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale acute ce se dezvoltă pe parcursul intervențiilor neurochirurgicale au fost publicate de către Б.М. Васильев și Б.А. Самотокин (1972). Intervențiile chirurgicale au fost variate. Cel mai frecvent izoturonul a fost utilizat pentru lichidarea hipotensiunii iminente pe parcursul intervențiilor de înlăturare a tumorilor emisferelor cerebrale mari, în operații pentru tumori și arahnoidite cu localizare subtentorială, în operații pe coloana vertebrală și măduva spinării. De regulă, la utilizarea preparatului s-a reușit obținerea unui efect pozitiv. Totuși izoturonul este capabil să amelioreze hemodinamica doar pentru un timp scurt. Stabilizarea finală a funcțiilor vitale necesită a fi suplimentată prin alte măsuri utilizate în anesteziologie și reanimatologie. Autorul de asemenea a determinat că izoturonul își păstrează eficacitatea pe fundal de hipotensiuni provocate cu azametoniu, trimetafan camsilat și în anestezie generală cu halotan. În opinia noastră, ultimul fapt merită o atenție sporită, deoarece tratamentul hipotensiunii provocate cu halotan este, după câte se cunoaște, destul de dificil. Soluția apoasă a izoturonului se absoarbe bine la administrarea intramusculară, fără a provoca dureri, infiltrate și hiperemie în locul de administrare. Pe traiectul venelor nu se determină careva fenomene inflamatoare, spastice și mărirea tendinței de formare a trombilor. Se determină bradicardie, cu o durată maximă de 15 min. În toate cazurile bradicardia dispare anterior finalizării efectului hipertensiv al izoturonului. La administrarea repetată a preparatului apare tahifilaxie.

И.Н. Ершова (1975) a cercetat influența izoturonului, administrat la 30 pacienți cu leziuni mecanice grave intravenos (23 pacienți) sau intramuscular (7 pacienți) în doze de 50-100 mg. La 26 pacienți traumatismul a fost complicat prin dezvoltarea șocului. Șocul de gradul I a fost determinat la 7 pacienți, de gradul II – la 9, de gradul III – la 8 pacienți, doi pacienți au fost internați în stare terminală. După cum indică autorul, la 29 pacienți din 30, ca răspuns la administrarea izoturonului, s-a determinat mărirea TA. La injectarea preparatului TA medie s-a mărit de la 82±6,9 până la 100±2,8 mmHg ($p<0,01$); la 11 pacienți din 29 mărirea TA a fos moderată – cu 5-10 mmHg. Frecvența contracțiilor cardiace s-a micșorat de la 100±3,1 până la 91±2,8 în minut ($p<0,01$). La 16 pacienți a fost cercetată influența administrării unimomentane intravenoase a izoturonului în doza de 50-100 mg asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice. Pentru determinarea VSC și MVC la 7 pacienți autorul a

utilizat metoda diluării colorantului (sol. 0,25% albastru Evans). Rezultatele cercetărilor sunt prezentate în tabelul 30.

După cum se vede din tabelul 30, după administrarea izoturonului s-a determinat mărirea semnificativă a TA, micşorarea frecvenţei contracţiilor cardiace, mărirea VSC. În opinia autorului, ultimul fenomen poate fi explicat prin mărirea tonusului nu doar a vaselor rezistive, dar şi a celora de capacitanţă, ceea ce contribuie la mărirea RPVG, returului venos şi a debitului cardiac.

La altă grupă de pacienţi (9 subiecţi) И.Н. Ершова a determinat MVC prin metoda termodiluţiei după 2-10 minute de la administrarea intravenoasă a 50-100 mg izoturon (tab. 31). Din tabelul 31 se vede că, după administrarea izoturonului, cresc TA şi volumul sangvin central. Modificările RPVG şi ale debitului cardiac sunt nesemnificative.

Tabelul 30

Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice (determinaţi după metoda Frick) la administrarea izoturonului la pacienţi cu traumatisme grave (după Ершова И.Н., 1975)

Parametrii	Până la administrarea izoturonului	După administrarea izoturonului	p
TA, mmHg	95 ± 2,4	109 ± 3,6	< 0,01
VSC, l	3,425 ± 10,399	3,716 ± 0,540	<0,01
MVC, l/min.	3,378 ± 0,748	3,957 ± 0,80	>0,05
VS, ml	32,5 ± 6,5	42,4 ± 7,2	<0,05
FCC, contracţii/min.	102 ± 4,2	90 ± 4,2	< 0,01
RPVG, dyn·sec·cm^{-5}/kg	2671 ± 494,4	2781 ± 534,9	>0,05
Durata unei circulaţii sangvine pe porţiunea braţ-medula oblongată, sec	12 ± 0,8	11 ± 0,8	
LVS, g/cm	36,5 ± 6,8	60,9 ± 19,9	<0,05

Comparând rezultatele influenţei izoturonului asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice, cercetaţi prin metode diferite, autorul a evidenţiat următoarele similitudini: administrarea izoturonului provoacă mărirea TA pe contul măririi tonusului nu doar a vaselor rezistive, dar şi a celora de capacitanţă, despre ce mărturiseşte mărirea VSC. În acelaşi timp, mărirea returului venos poate favoriza mărirea performanţei cordului.

Tabelul 31

Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice (determinați după metoda termodiluției) la administrarea izoturonului (după Ершова И.Н., 1975)

Parametrul	Până la administrarea izoturonului	După administrarea izoturonului	p
TA, mmHg	86 ±7,5	100 ±5,2	< 0,01
MVC, l/min	3,5±1,17	4.1 ±1,42	<0,05
Viteza lineară a fluxului sangvin, sec	7,2 ±2,49	10,8±2,88	>0,05
VSC, ml	392 ±106,4	483 ±127,9	<0,05
RPVG, dyn·sec·cm^{-5}/kg	$5966 \cdot 10^{-3} \pm 189{,}8 \cdot 10^{-3}$	$6299 \cdot 10^{-3} \pm 960{,}3 \cdot 10^{-3}$	>0,05

În baza rezultatelor obținute, И.Н. Ершова (1975) indică că efectul hipertensiv al izoturonului în condiții de leziuni mecanice grave este condiționat de mărirea atât a debitului cardiac, cât și a RPVG. Mărirea MVC a fost determinată în special de mărirea VSC și, ca urmare, – a volumului sistolic. Modificările acestui parametru pot fi explicate prin mărirea umplerii diastolice a cordului, la fel și a vitezei liniare a fluxului sangvin în porțiunea venoasă a patului vascular și în circulația mică, adică prin mărirea returului venos către cord. Influența izoturonului asupra tonusului vascular este dovedită prin mărirea valorilor atât a RPVG (care reflectă tonusul vaselor rezistive), cât și a VSC (care reflectă tonusul vaselor capacitante).

Astfel, în baza rezultatelor cercetărilor, И.Н. Ершова conchide că:

1) mărind concomitent debitul cardiac și RPVG, preparatul mărește TA și, concomitent, creează condiții pentru ameliorarea perfuziei tisulare;

2) la administrarea intramusculară și intravenoasă a izoturonului în doza de 1-2 mg/kg la pacienți cu traumă se determină mărirea semnificativă a TA și micșorarea frecvenței contracțiilor cardiace;

3) administrarea intravenoasă a izoturonului în doza de 1-2 mg/kg la pacienți cu traumă gravă și șoc este însoțită de majorarea TA și a RPVG; creșterea VSC și a volumului sangvin central poate favoriza mărirea returului venos către cord și mărirea debitului cardiac.

La utilizarea în perfuzie intravenoasă a S-etilisotioureei în tratamentul hipotensiunii arteriale din sepsisul provocat prin administrarea Pseudomonas aeruginosa la oi se determină restabilirea valorilor tensiunii arteriale și micșorarea indexului cardiac. Derivatul izotioureic inversează circulația hiperdinamică și majorează extragerea oxigenului (Booke, 1999).

Administrarea in vivo a S-etilizotioureei în hipotensiunea arterială din șocul indus prin ocluzia arterei splanhnice mărește durata și rata supraviețuirii, tensiunea arterială medie și restabilește reactivitatea la fenilefrină. Administrarea

concomitentă a derivatului izotioureic și donatorului de NO C87-3754 a prevenit complet mortalitatea, scăderea activității mieloperoxidazei, a diminuat leucopenia, a prevenit hipotensiunea arterială și a restabilit reactivitatea inelelor izolate de aortă la fenilefrină și acetilcolină. Astfel, asocierea inhibitorilor NOS cu donatorii de NO poate prezenta o metodă nouă de tratament al șocului indus de ocluzia arterei splanhnice (Squadrito, 1996).

Un alt studiu clinic demonstrează efectele vasopresoare ale izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții în stări critice (Gheceva O., 2010). Utilizarea izoturonului, inițial i.v. în bolus, în doza de 5-10 mg/kg, apoi în perfuzie, în doza de 10 µg/kg/min., în tratamentul sindromului hipotensiv sever este însoțită de creșterea tensiunii arteriale sistolice cu 34,5%, iar a celei diastolice – cu 35,5%, comparativ cu valoarea acestui indice la internare, corelând cu nivelul valorilor fiziologice optimale. FCC s-a micșorat semnificativ (33,9-48,2%), comparativ cu etapa inițială. Fracția de ejecție a înregistrat o creștere de 27,6%, iar minut-volumul cardiac – 34%, comparativ cu valorile inițiale. Indicele de ejecție, indicele cardiac și RVP la fel au înregistrat o dinamică pozitivă, crescând, respectiv, cu 26-30%, 42% și 29-35% față de valorile înregistrate la prima etapă de cercetare. Corespunzător, s-a majorat și lucrul ventriculului stâng (Gheceva O., 2010).

La administrarea izoturonului în tratamentul complex al sindromului hipotensiv sever se determină o scădere semnificativă a incidenței dereglărilor echilibrului acido-bazic la pacienți (Gheceva O., 2010).

Studiile clinice privind utilizarea izoturonului în tratamentul sindromului hipotensiv sever din cadrul diferitor tipuri de șoc au demonstrat că derivatul izotioureic micșorează semnificativ concentrația bilirubinei totale, directe și indirecte, reduce până la nivel normal activitatea transaminazelor și concentrația ureei (Gheceva O., 2010). Izoturonul influențează benefic evoluția tulburărilor statutului hemostazic din cadrul sindromului hipotensiv. Sub acțiunea medicamentului are loc scăderea incidenței trombocitopeniei și hipocoagulării, a timpului de sângerare Duke, a activității tromboplastinice, normalizarea timpului de recalcificare a plasmei și a indicelui protrombinic.

Vișnevschi A. (2011) a estimat statutul hemodinamic, biochimic și morfologic după aplicarea tratamentului patogenetic al șocului hemoragic și șocului hemoragic pe fundal de intoxicație acută cu alcool prin administrarea difeturului și a asocierii lui cu soluția coloidală Dextran-70. Autorul a demonstrat că derivatul izotioureic manifestă efect antiinflamator în cadrul acestor stări patologice. Acțiunea antiinflamatoare a difeturului se manifestă prin atenuarea enzimemiei, a nivelului de citokine proinflamatoare și prin scăderea gradului de leziuni celulare.

Datorită acțiunii vasoconstrictoare directe, a acțiunii analgezice, precum și datorită faptului că sub acțiunea preparatului se mărește tonusul uterin, izoturonul este utilizat în tratamentul algodismenoreii și a metroragiilor la paciente cu miom uterin. La utilizarea supozitoarelor ce conțin izoturon în tratamentul miomului uterin se constată micșorarea fluxului sangvin local în artera uterină (Cardaniuc C., 2005). După 24 ore de la administrare, derivatul izotioureic mărește indicele pulsatil al arterei uterine, indicele de rezistență și raportul sistolo-diastolic cu 56,7%, 21,3% și, respectiv, cu 21%. După 24 ore de la sistarea tratamentului de 4-7 zile, valorile acestor indici au crescut și mai mult, atingând 64,5%, 40,9% și 45,5%. Stoparea hemoragiilor uterine la utilizarea izoturonului se determină în 87,8% cazuri și este determinată de reducerea fluxului sangvin ca urmare a constricției vaselor uterine. Concomitent, în 100% cazuri s-a determinat înlăturarea sindromului algic (Cardaniuc C., 2005).

Influența izoturonului asupra organelor cu musculatură netedă. Conform datelor lui E.A. Мухин (1967), alături de alți compuși izotioureici, izoturonul stimulează activitatea contractilă a intestinului și uterului. Efectul stimulator al preparatului asupra acestor organe se manifestă pe fundal de blocare a adreno- și colinoreceptorilor, precum și a structurilor histaminergice ale organismului. Izoturonul nu exercită influență asupra receptorilor serotoninergici și nu favorizează eliberarea serotoninei, de asemenea și a catecolaminelor în miometru și intestin (Мухин E.A. și coaut., 1974).

Izoturonul, blocând sintetizarea oxidului nitric de către endoteliu, determină majorarea considerabilă a acțiunii vasoconstrictoare a agoniștilor adrenergici (Stratu E., 2001; Todiraș M, 2006). Similar, acțiunea vasoconstrictoare a endotelinei-1, serotoninei și angiotensinei-II crește în prezența inhibitorilor nitric oxid sintetazei (Stratu E., 2001; Todiraș M, 2006).

M. Todiraș (2006), estimând aportul endoteliului și NO în acțiunea vasoconstrictoare a adrenomimeticelor neselective și alfa$_1$-selective, a determinat că atât dezendotelizarea vaselor, cât și pretratarea cu inhibitori ai NOS sporesc efectul vasoconstrictor al adremomimeticelor, pe când surplusul de NO, obținut prin pretratarea cu L-arginină, donator fiziologic al NO, sau cu nitroprusiat de sodiu reduce evident acțiunea vasoconstrictoare a lor. Izoturonul amplifică acțiunea vasoconstrictoare a clonidinei pe inele izolate de artere, mai exprimat în cazul păstrării endoteliului (Todiraș M, 2006). Acțiunea de potențare a efectului vasoconstrictor este mai evidentă la derivații izotioureici decât la L-NAME.

Izoturonul micșorează fluxul sangvin regional în artera uterină la pacientele cu miom uterin și contribuie la stoparea hemoragiilor (Todiraș M, 2006; Cardaniuc C., 2005).

E. Stratu (2001) a demonstrat că izoturonul, stimulând influxul ionilor de calciu în celulele musculare netede ale vaselor prin mecanisme independente

de starea receptorilor membranari, sporește considerabil acțiunea fenilefrinei în mediul lipsit de Ca^{2+} și pe fundalul blocării canalelor de calciu cu verapamil.

Studiind rolul integrității funcționale a endoteliului vascular și al sintetizării oxidului nitric în reactivitatea vasculară la agoniștii adrenergici și colinergici, M Todiraș (2006) a concluzionat că izoturonul posedă acțiuni net superioare L-NAME în promovarea acțiunii vasoconstrictoare.

Derivatul izotioureic izoturon a restabilit sensibilitatea receptorilor adrenergici la fenilefrină pe fundalul blocării lor cu fentolamină, prazosin și yohimbină (Stratu E., 2001; Todiraș M, 2006).

Studiind acțiunea relaxantă a carbacholului pe diverse inele vasculare (de aortă, arteră carotidă și femurală) cu endoteliu intact la șobolani în funcție de nivelul NO, s-a determinat că atât L-NAME, cât și izoturonul o diminuează, ultimul cu o intensitate mai mare la concentrații echimolare cu analogul structural al L-argininei (Stratu E., 2001; Todiraș M, 2006).

Izoturonul micșorează acțiunea vasodilatatoare a nitroprusiatului de sodiu la oricare concentrație a acestuia, efectul fiind superior celui produs de L-NAME (Todiraș M, 2006).

Izoturonul sporește semnificativ reactivitatea serotoninergică, adrenergică și angiotensinică a arterelor la nivel de miom uterin, concomitent diminuând-o pe cea colinergică (Todiraș M, 2006).

Efectele metabolice ale izoturonului. Unul din cele mai importante criterii, care necesită a fi luat în calcul la selectarea rațională a substanțelor vasopresoare, este un astfel de indice, ca influența acestor preparate asupra regimului de oxigenare a organismului; izoturonul micșorează consumul oxigenului de către organism. Cum se vede din figura 22, la administrarea intraperitoneală a preparatului se determină micșorarea semnificativă a acestui indice (Парий Б.И., 1970).

În experimente pe șobolani izoturonul a preîntâmpinat efectul stimulator al efedrinei, fenilefrinei, izoprenalinei (fig. 25) și al amfetaminei asupra consumului oxigenului (Мухин Е.А. și coaut., 1978, 1979). Se cunoaște că efectele metabolice ale adrenomimeticelor sunt determinate în primul rând de excitarea β-adrenoreceptorilor. Din aceste considerente izoturonul poate fi privit ca antagonist al β-adrenomimeticelor.

Unii savanți (Гикавый В.И., 1972, 1987; Парий Б.И., 1973) au cercetat modificările oxigenării sângelui arterial și venos sub influența izoturonului. În experimente pe pisici narcotizate a fost demonstrat că administrarea intravenoasă a preparatului este însoțită de micșorarea de scurtă durată a conținutului oxihemoglobinei în sângele arterial și venos cu restabilirea lui ulterioară până la valorile inițiale. Conținutul oxigenului în sângele venos s-a micșorat imediat după administrarea izoturonului. Acest efect a progresat treptat și a atins maximumul către al 60-lea minut. Diferența artero-venoasă

s-a mărit lent și către al 60-lea minut după administrarea preparatului depășea valoarea inițială cu 16%. Coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă-vena cava posterioară s-a mărit evident (fig. 26). Astfel, cercetătorii au concluzionat că izoturonul reduce și corectează indicii consumului oxigenului de către organism și țesuturi, ameliorează oxigenarea și stabilizează concentrația oxigenului în sângele arterial (Гикавый В.И., 1987).

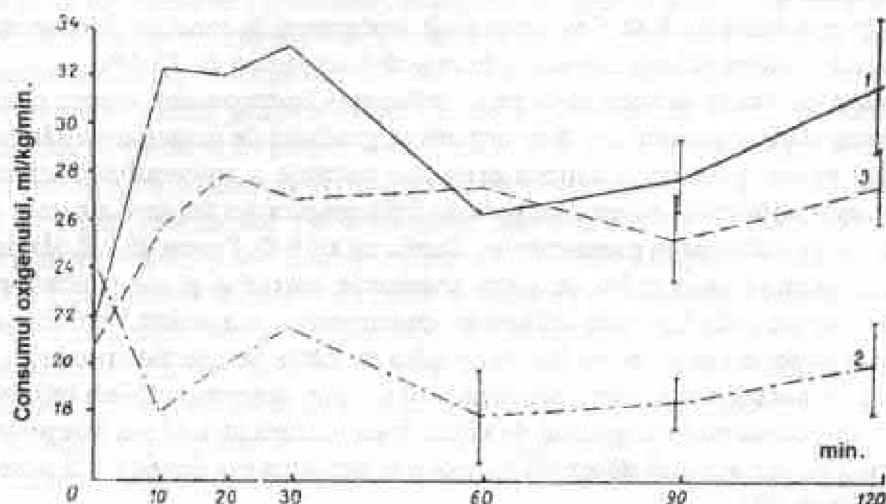


Fig. 25. *Influența izoprenalinei (1) în doza 5 mg/kg, a izoturonului (2) în doza 20 mg/kg și a asocierii lor (3) asupra consumului oxigenului de către șobolanii albi*

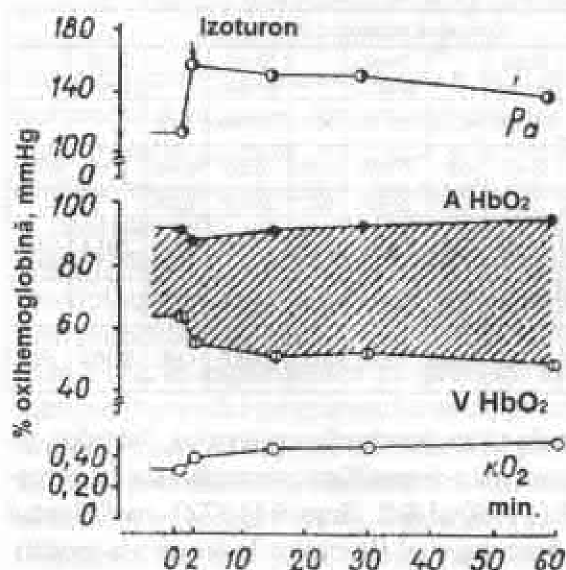


Fig. 26. *Modificările TA și a unor indici ai regimului de oxigenare sub influența izoturonului (5 mg/kg). De sus în jos: TA (Pa), saturația cu O_2 a sângelui arterial (A HbO_2) și a celui venos (V HbO_2) cu diferența artero-venoasă în % oxihemoglobină; coeficientul de utilizare a O_2 (kO_2) pe porțiunea aorta-vena cava posterioară*

Prin metoda polarografică s-a determinat că în experimente pe şobolani administrarea intraperitoneală a izoturonului este însoţită de micşorarea consumului oxigenului de către ţesuturile ficatului, rinichilor, creierului şi ale muşchilor scheletici (Бакуля М.Ф., Лысый Л.Т., 1972). Probabil, aceste schimbări sunt determinate de modificările funcţiilor sistemului cardiovascular şi respiraţiei, a metabolismului tisular, de asemenea şi de micşorarea activităţii motorii a animalelor.

Conform datelor lui И.Ф. Соколянский, izoturonul în condiţii de oxigenare hiperbarică micşorează presiunea O_2 în muşchii scheletici cu 22,4%.

De rând cu datele despre caracterul influenţei izoturonului asupra consumului general al oxigenului de către organism, gradului de oxigenare a sângelui arterial şi venos, precum şi asupra presiunii parţiale a oxigenului în diferite ţesuturi, este important de estimat modificările respiraţiei tisulare ale unor organe, ce apar la utilizarea preparatului. Conform lui В.Ф. Грати şi А.П. Милеев (1972), consumul oxigenului de către ţesuturile cordului şi ale rinichilor în experimente pe şobolani sub influenţa izoturonului s-a mărit semnificativ. Modificări vizibile ale consumului oxigenului de către ţesuturile creierului, ficatului şi ale aortei la utilizarea preparatului nu s-au determinat. Sub influenţa izoturonului consumul oxigenului de către musculatura striată s-a micşorat în medie cu 7%, dar această diferenţă la analiza statistică s-a dovedit a fi nesemnificativă (tab. 32).

Tabelul 32

Influenţa hexametoniului, izoturonului, fenilefrinei şi a ascocierii lor asupra consumului oxigenului de către şobolani

Preparatul	Doza, mg/kg	Nr. observărilor	Valorile iniţiale	Consumul oxigenului, ml/kg/min									
				După 10 min.	p	După 30 min.	p	După 60 min.	p	După 90 min.	p	După 120 min.	p
Ser fiziologic	-	10	34±0,5	34±0,007	>0,1	34±0,01	>0,05	34±0,006	>0,1	34±0,006	>0,1		
Hexametoniu	20	10	32±0,5	36±0,9	<0,01	35±0,8	<0,01	27±0,8	<0,001	26±0,8	<0,001	25±1	<0,001
Izoturon	20	12	32±1,4	22±1,3	<0,001	24±1	<0,001	28±0,8	<0,001	28±0,8	<0,001		
Hexametoniu + Izoturon	20 20	10	33±0,8	24±0,6	<0,001	23±0,5	<0,001	22±0,6	<0,001	22±1,3	<0,001	23±1,4	<0,001
Fenilefrină	5	10	26±1,1	32±0,3	<0,001	30±0,4	<0,001	28±0,5	<0,01	28±0,5	<0,01		
Fenilefrină + Izoturon	20 5	10	31±1,1	39±0,6	<0,001	39±1,1	<0,001	37±0,9	<0,001	33±0,8	<0,02	32±0,8	>0,2

Eliminarea bioxidului de carbon de către ţesuturile creierului, ficatului, rinichilor şi cele ale muşchilor scheletici nu s-a modificat semnificativ. În cercetările lui E.A. Мухин, В.И. Гикавый (1970) şi Б.И. Парий (1972), coeficientul respirator al ţesuturilor creierului, ficatului şi al rinichilor la fel nu s-a modificat semnificativ.

Pentru elucidarea mecanismelor acțiunii izoturonului asupra metabolismului energetic al organismului o importanță majoră o au studiile de cercetare a acțiunii preparatului asupra activității enzimelor respiratorii – succinatdehidrogenaza și citocromoxidaza. Conform datelor lui Э.Б. Кептя și E.A. Мухин (1971), E.A. Мухин și coaut. (1978), E.C. Оня și coaut. (1981), la administrarea preparatului izotioureic șobolanilor activitatea succinatdehidrogenazei s-a micșorat în țesuturile pulmonilor, miocardului, splinei și ale mușchilor scheletici după 1,5 ore. În suprarenale activitatea enzimei s-a inhibat cu 30%, dar aceste modificări statistic s-au dovedit a fi nesemnificative. Activitatea citocromoxidazei la animalele acestei grupe s-a mărit în scoarța cerebrală, regiunea subcorticală și în rinichi, pe când în pulmoni activitatea enzimei a fost inhibată semnificativ. Izoturonul nu a influențat activitatea ambelor enzime în ficat. La administrarea preparatului șobolanilor s-a determinat mărirea activității citocromoxidazei în țesuturile cordului și ale rinichilor (Грати В.Ф., 1974). După datele lui A.A. Спасов (1977), preparatul în miocard a mărit activitatea enzimelor sistemului oxidativ și ale ciclului pentozofosfat – a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei, creatinkinazei și, la administrarea îndelungată, a micșorat activitatea ATP-azei. Modificările depistate în metabolismul miocardului după administrarea izoturonului, în opinia autorului, pot fi explicate prin acțiunea mediată prin catecolamine.

În procesele de oxidare biologică un rol important îl au acidul ascorbic și glutationul, care, formând o pereche independentă de oxido-reducere, se regăsesc în interrelații intime. Sistemul complex indicat reprezintă o cale laterală a respirației (Рапопорт С.М., 1966). În lucrările lui E.A. Мухин și coaut. (1978) și Э.Б. Кептя și coaut. (1981) a fost demonstrat că administrarea izoturonului este însoțită de mărirea moderată a conținutului glutationului în sânge. Mărirea concentrației lui în scoarță și în medula oblongata este statistic nesemnificativă. După utilizarea izoturonului nu au fost determinate modificări evidente ale conținutului glutationului redus în pulmoni, cord, ficat și în rinichi. Sub influența preparatului, nivelul acidului ascorbic în toate organele enumerate practic nu s-a modificat.

Descoperirea glutationului a servit ca impuls pentru cercetarea extinsă a rolului biologic al grupelor sulfhidrilice. Date referitoare la influența izoturonului asupra conținutului grupelor sulfhidrilice în sânge și în țesuturi au fost prezentate în premieră de către В.Ф. Грати, Б.И. Парий și Р.Я. Сабляр în a. 1972. În experimente pe șobolani ei au demonstrat că la administrarea intraperitoneală a preparatului se determină mărirea semnificativă a concentrației grupelor sangvine sulfhidrilice proteice și neproteice. Mai mult ca atât, mărirea semnificativă statistic a conținutului grupelor tiolice proteice s-a remarcat în miocard (tab. 6). Modificări semnificative ale acestor parametri în țesuturile ficatului și ale creierului la utilizarea preparatului nu s-au determinat (Грати В.Ф., 1974).

Se cunoaşte că una din particularităţile caracteristice multor preparate vasoconstrictoare din grupa adrenomimeticelor este hiperglicemia, care se dezvoltă la utilizarea lor. Influenţa izoturonului asupra conţinutului glucozei în sânge a fost cercetată pe iepurii nenarcotizaţi (Парий Б.И., 1970; Мухин Е.А. şi coaut., 1976). Cum au demonstrat rezultatele cercetărilor, izoturonul nu provoacă medificări semnificative ale conţinutului de glucoză în sânge. Însă în experimente pe şobolani preparatul a exercitat acţiune hipoglicemiantă (Мухин Е.А. şi coaut., 1978, 1979). Mai mult ca atât, el a preîntâmpinat efectul hiperglicemiant al epinefrinei şi al izoprenalinei. Necesită de menţionat că la utilizarea combinată a izoturonului cu izoprenalina s-a determinat potenţarea acţiunii hipoglicemiante a izoturonului (fig. 12). Se cunoaşte că efectul hiperglicemiant al epinefrinei şi izoprenalinei într-o mare măsură este determinat de stimularea β-adrenoreceptorilor. Astfel, izoturonul este antagonistul substanţelor adrenergice, care excită β-adrenoreceptorii.

Conform datelor literaturii (Спасов А.А., 1977), izoturonul, la administrarea unimomentană intravenoasă la şobolani în doza de 20 mg/kg, spre deosebire de substanţele cu acţiune hipotensivă, activează sistemul chininic. Concomitent s-a determinat micşorarea nivelului chininogenului, mărirea activităţilor cazeinolitice şi esterazice spontane, precum şi micşorarea cantităţii inhibitorilor calicreinei (la al 30-lea minut). La administrarea intramusculară pe parcursul a două zile, izoturonul la fel a micşorat nivelul chininogenului, precalicreinei, inhibitorilor calicreinei şi a mărit cazeinoliza şi activitatea esterazică spontană a plasmei. La administrarea intramusculară pe parcursul a 10 zile izoturonul, la fel ca şi substanţele hipotensive, a mărit conţinutul chininogenului, activităţile cazeinolitică şi esterazică spontană, conţinutul precalicreinei şi practic nu a modificat nivelul calicreinei.

Conform lui В.Ф. Грати (1974), administrarea izoturonului (20 mg/kg) şobolanilor până la traumă este însoţită de corecţia cantităţii de oxigen consumat în faza erectilă a şocului, activităţii citocromoxidazei cordului şi a rinichilor, precum şi a conţinutului de grupe sulfhidrilice proteice, activităţii succinatdehidrogenazei şi a coeficientului respirator al ţesutului cerebral. În faza torpidă a şocului are loc stabilizarea cantităţii de oxigen consumat, activităţii citocromoxidazei şi a conţinutului grupelor sulfhidrilice cu masă moleculară mică ale creierului şi ale ficatului, precum şi a bioxidului de carbon eliminat şi a valorii coeficientului respirator al creierului, cordului şi rinichilor.

Este bine cunoscut rolul sistemului hipofizaro-suprarenal în realizarea reacţiilor adaptive ale organismului, în reglarea diferitor tipuri de metabolism şi în menţinerea tonusului vascular. În concordanţă cu aceste circumstanţe se impune necesitatea elucidării influenţei substanţelor vasopresoare asupra stării funcţionale a sistemului hipofiză-corticosuprarenale.

E.A.Мухин (1967) în experimente pe șobolani a determinat că la administrarea izoturonului conținutul acidului ascorbic în suprarenale într-o oarecare măsură se mărește. Autorul de asemenea a stabilit că izoturonul încetinește moderat activitatea sistemului hipofizaro-suprarenal la administrarea epinefrinei, pituitrinei și a histaminei. Preparatul într-o măsură mai mare diminuează influența stimulatoare a epinefrinei asupra sistemului hipofizaro-siprarenal, și, în măsură mai mică – pe cea a pituitrinei și histaminei. Necesită de menționat că administrarea prealabilă a izoturonului nu cauzează diminuarea efectului ACTH. Invers, pe fundalul acțiunii izturonului, ACTH provoacă o micșorare mai pronunțată a conținutului acidului ascorbic în scoarța suprarenalelor. Astfel, preparatul nu preîntâmpină acțiunea directă a ACTH asupra funcției stratului cortical al suprarenalei. Probabil, abilitatea izoturonului de a diminua influența diferitor factori „de stres" asupra sistemului hipofizaro-suprarenal este determinată de influența lui asupra a careva verigă a reglării centrale a secreției de ACTH.

Rezultatele, obținute de către E.A. Мухин, corelează cu cele obținute de către Н.В. Гуцу (1972), care a determinat că, la administrarea izoturonului șobolanilor, în plasma sangvină se micșorează considerabil conținutul corticosteronului general și legat. Б.Ю. Юнгмейстер (1966) a caracterizat influența izoturonului asupra funcțiilor altor glande endocrine. În experimente asupra șobolanilor el a determinat că, sub acțiunea preparatului, se micșorează activitatea glandei tiroide. Posibil, acest efect al izoturonului asupra funcțiilor suprarenalelor și ale glandei tiroide este mediat și determinat de acțiunea lui asupra secreției hormonilor hipotalamusului, care reglează prin intermediul lobului anterior al hipofizei activitatea glandelor cu secreție internă indicate. Este destul de probabil că această acțiune a izoturonului implică proprietățile lui neurotrope. Efectul hipotermic al preparatului (fig. 15) poate fi, posibil, explicat prin inhibarea centrilor hipotalamici. Izoturonul preîntâmpină efectul hipertermic al amfetaminei (fig. 27) și al efedrinei (Мухин Е.А. și coaut., 1978, 1979). Efectul calorigen al ultimei este considerat consecința acțiunii stimulatoare a β-adrenoreceptorilor. Astfel, și după acest parametru izoturonul manifestă antagonism față de substanțele, care stimulează β-adrenoreceptorii.

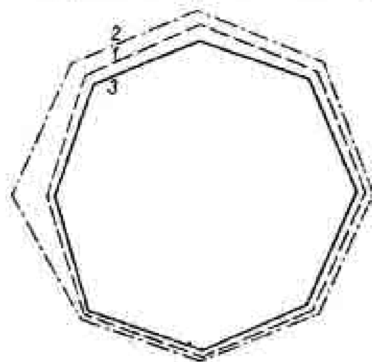


Fig. 27. *Influența amfetaminei (2) în doza 5 mg/kg și a asocierii ei cu izoturonul (3) în doza 20 mg/kg asupra temperaturii rectale a șobolanilor albi (1 – nivelul inițial)*

Influenţa izoturonului asupra sistemului nervos central. Despre proprietăţile neurotrope ale izoturonului mărturisesc acţiunea lui sedativă (Лапинска Б.Ю., Мухин Е.А., 1968), abilităţile de a inhiba activitatea motorie a animalelor (Александрова А.Е., 1964), de a potenţa efectul anestezic al barbamilului şi cloralhidratului, precum şi acţiunea analgezică a morfinei (Александрова А.Е., Мухин Е.А., 1964; Darciuc V., 1998). Administrarea intravaginală a izoturonului în tratamentul hemoragiilor uterine, cauzate de miom, contribuie la înlăturarea sindromului algic în 100% cazuri (Cardaniuc C., 2005).

Izoturonul posedă acţiune anticonvulsivantă. În doza de 20 mg/kg el întârzie timpul dezvoltării convulsiilor stricninice şi picritoxinice, iar în doza de 150 mg/kg – a celor provocate de bemegrid şi nicotină (Александрова А.Е., Мухин Е.А., 1964). În afară de aceasta, sub influenţa izoturonului se măreşte pragul convulsiilor electrice şi are loc diminuarea intensităţii convulsiilor provocate de bemegrid (Александрова А.Е., 1964). Conform datelor lui Б.Ю. Юнгмейстер (1968), izoturonul întârzie timpul dezvoltării convulsiilor niketamidice. Necesită de menţionat că preparatul nu exercită acţiune asupra convulsiilor audiogene (Елкин В.И., 1971).

La efectuarea experimentelor cu înregistrarea EEG de către A.E. Александрова şi M.Ф. Бакуля (1972) după administrarea izoturonului s-a determinat predominarea ritmurilor lente. Mai explicit acţiunea preparatului asupra EEG s-a evidenţiat la derivarea potenţialelor de la regiunea temporo-occipitală. Cercetările electroencefalografice au determinat că izoturonul potenţează acţiunea deprimantă a barbamilului asupra SNC şi nu influenţează efectul respectiv al clorpromazinei. Autorii presupun că lipsa sinergismului în acţiunea deprimantă a clorpromazinei şi a izoturonului se explică prin influenţa lor opusă asupra structurilor sincronizatoare ale encefalului (inclusiv a talamusului medial).

Acţiunea protectoare a izoturonului în hiperoxie. Una din proprietăţile deosebite ale izoturonului este capacitatea lui de a mări rezistenţa organismului la acţiunea toxică a oxigenului hiperbar. Acest preparat este eficient într-un diapazon mare de doze. În experimente pe şoareci cu utilizarea izoturonului în doze de la 5 până la 150 mg/kg s-a determinat efectul protector, iar doza de 10 mg/kg a fost optimă. DL_{50} a izoturonului la administrarea intraperitoneală constituie 588 mg/kg. Prin urmare, doza terapeutică optimală este mai mică 58 ori decât ce letală medie. Acelaşi diapazon al dozelor s-a remarcat şi în experimente pe şobolani. Pe lângă limita terapeutică mare pentru izoturon este caracteristică eficacitatea mare la administrarea pe căi atât parenterale, cât şi enterale. Necesită de evidenţiat că la utilizarea preparatului nu doar se măreşte supravieţuirea animalelor, dar şi se micşorează numărul acceselor convulsive, revenite unui şobolan, precum şi se întârzie timpul dezvoltării convulsiilor.

Acțiunea protectoare a izoturonului față de influența asupra organismului a oxigenului sub presiune mărită ulterior a fost cercetată detaliat de către Б.И. Юнгмейстер, Э.Б. Кептя, Н.В. Гуцу, К.Л. Матковский și de către alți savanți cu utilizarea metodelor clinico-fiziologice, morfologice și a celor biochimice (Мухин Е.А. și coaut., 1978). Conform datelor lui Б.И. Юнгмейстер (1969) și ale lui Э.Б. Кептя (1972), la șobolanii, cărora li s-a administrat izoturon, histologic țesutul pulmonar practic nu se deosebea de cel al animalelor intacte. Greutatea pulmonilor și indicele lor se apropiau de indicii similari ai animalelor intacte. Izoturonul a preîntâmpinat aproape în totalitate modificările semnificative ale structurii organelor interne (miocard, ficat și rinichi), determinate în intoxicarea cu oxigen la animalele neprotejate.

Preparatul exercită influență normalizatoare asupra conținutului glicogenului în ficat și miocard, care de obicei se modifică la acțiunea asupra organismului a oxigenului sub presiune mărită. În afară de aceasta, izoturonul a micșorat într-o mare măsură dereglările activității succinatdehidrogenazei și a citocromoxidazei, provocate de hiperoxie, în pulmoni, și a preîntâmpinat complet acțiunea nefavorabilă a oxigenului asupra activității succinatdehidrogenazei în ficat și în țesutul muscular. Preparatul de asemenea a corijat modificările concentrației glutationului și a acidului ascorbic, observate la animalele neprotejate, în țesuturile supuse cercetării.

După datele lui Н.В. Гуцу (1972), dereglările conținutului aminoacizilor liberi, determinate în hiperoxie, au fost corijate aproape în totalitate de către izoturon. În acest aspect oxigenul sub presiune și izoturonul în multe cazuri acționau în direcții opuse. Se poate de presupus că acest efect al preparatului este parțial determinat de inhibarea gluconeogenezei. Această presupunere este fundamentată pe faptul că izoturonul micșorează concentrația corticosteronului în serul sangvin. Este cunoscut că în procesele gluconeogenezei glucocorticoizilor le revine un rol important. În continuare, Н.В. Гуцу (1972) a determinat că, la administrarea prealabilă a izoturonului, conținutul corticosteronului total și liber, comparativ cu indicii respectivi ai animalelor neprotejate, s-a micșorat și se deosebea într-o măsură mică de indicii la animalele intacte.

Cercetările efectuate de către А.Ф. Панин și coaut. (1964) și de către А.Г. Жиронкина și coaut. (1965) au pus în evidență că, la animalele, ce se găsesc în condiții de presiune mărită a oxigenului, se determină acumularea produșilor oxidați parțial și, în primul rând, a acidului lactic. Conform datelor lui Е.А. Мухин, К.Л. Матковский, Е.А. Балан (1972), la șobolanii, protejați cu izoturon, s-a reușit de anihilat într-o mare măsură modificările nefavorabile ale echilibrului acido-bazic și ale conținutului acidului lactic, care apar la acțiunea toxică a oxigenului hiperbar.

Astfel, efectul protector al izoturonului în intoxicarea cu oxigen se caracterizează prin acțiune anticonvulsivă, capacitatea de a diminua considerabil sau de a preîntâmpina în totalitate modificările patologice în organele interne, precum și de a corija dereglările biochimice, care apar la acțiunea asupra organismului a oxigenului sub presiune.

Materialele prezentate referitor la farmacologia izoturonului demonstrează că compușii iztioureici cu lanț scurt hidrocarburic se referă la o grupă nouă de preparate medicamentoase (tab. 33), mecanismul acțiunii cărora nu este determinat de influența asupra sistemelor colino- și adrenoreactive, precum nici asupra receptorilor, sensibili la histamină și serotonină (Ghicavîi V., 2006, 2012) (tab. 33). Destul de interesant este faptul că izoturonul manifestă un anumit sinergism față de α-adrenomimetice și antagonism – față de β-adrenomimetice. Ca medicamente cu proprietăți noi și cu un mecanism de acțiune anterior necunoscut, derivații izotioureici măresc arsenalul preparatelor, utilizate în calitate de analizatori, și, prin urmare, extind posibilitățile cercetărilor experimentale. La efectuarea cercetărilor clinice prealabile a fost dovedită perspectivitatea utilizării metironului și izoturonului pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale acute. Izoturonul se recomandă în calitate de preparat hipertensiv pentru mărirea TA în caz de micșorare acută a tensiunii ca urmare a intervențiilor chirurgicale, traumatisme, hemoragii și a diverselor intoxicări.

Preparatul este indicat și pentru tratamentul hipotensiunilor arteriale acute, care apar la utilizarea medicamentelor vasodilatatoare (ganglioblocante, α-adrenoblocante ș.a.) și a altor preparate medicamentoase (antipsihotice, anestezice generale ș.a.). Izoturonul poate fi utilizat în calitate de substanță hipertensivă pentru stabilizarea TA în anestezia rahidiană, diferite intervenții chirurgicale și în stări de șoc, în care este contraindicată utilizarea adrenomimeticelor sau acestea sunt ineficiente.

În diferite hipotensiuni arteriale acute se recomandă administrarea intramusculară sau intravenoasă a izoturonului în forma de soluție hidrică de 10%. În baza rezultatelor cercetărilor experimentale și a studiilor clinice prealabile s-a determinat, că doza inițială unimomentană în acest caz trebuie să fie egală cu 100 mg (0,1). La injectarea intravenoasă 1 ml soluție hidrică 10% este necesar a fi diluat în 10-15 ml ser fiziologic și administrat lent intravenos. Izoturonul nu poate fi administrat în aceeași seringă cu alte preparate medicamentoase, în special cu fentolamina, tiopentalul sodic ș.a. Pentru injectarea intramusculară 1 ml soluție hidrică 10% este necesar a fi diluat în 2-3 ml ser fiziologic. Se permite administrarea intramusculară a soluției de 5% izoturon fără dizolvarea prealabilă a lui în ser fiziologic. În cazul toleranței bune a preparatului, doza inițială poate fi mărită până la 200-400 mg (0,2-0,4). Doze similare se recomandă în caz de utilizare a preparatului pentru stabilizarea valorilor TA în anestezia rahidiană și în intervențiile chirurgicale.

Tabelul 33

Caracteristica farmacologică a derivaților izotioureici
(după Ghicavîi V. și coaut., 2012)

Caracteristica generală	1. izoturon – compus izotiuronic, ce conține o grupare amidinică, ca și aminoacidul arginina, care intră de asemenea în componența vasopresinei și bradikininei. 2. difetur (sau raviten) – un alt compus izotiuronic cu acțiune antihipotensivă. 3. profetur – compus alchilizotiuronic cu acțiune antihipotensivă
Mecanismul de acțiune	Se consideră ca preparatele din această grupă inhibă nitroxidsintetaza, enzimă responsabilă de sinteza NO (factorul endotelial relaxant) - substanță vasodilatatoare puternică. Diminuarea concentrației NO contribuie la influxul ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară cu producerea unei vasoconstricții marcate.
Efectele	- posedă efect hipertensiv marcat și durabil (> 60 min. i /v) la administrare unică pe diverse căi (i /v, i /m, s /c); - o selectivitate înaltă și un diapazon terapeutic mare. - efectul antihipotensiv este cauzat de arterio- și venoconstricție; - spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fondal de blocare a α-adrenoreceptorilor; - potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei); - nu provoacă tahifilaxie; - efectul antihipotensiv nu este modificat de simpatolitice, ganglioblocante, α-adrenoblocante, spasmolitice miotrope, neuroleptice; - crește, rezistența periferică vasculară, volumul sângelui circulant, debitul cardiac; - intensifică peristaltismul, tonusul intestinal și capacitatea contractilă a uterului; - scade consumul de O_2 de către țesuturi; - posedă acțiune hipoglicemică; - deprimă activitatea sistemului hipotalamo-suprarenal, inhibă funcțiile glandei tiroide; - scade temperatura corpului, mărește rezistența organismului la acțiunea toxică a O_2 sub presiune și într-o măsură mai mică-la hipoxie; - posedă acțiune sedativă, anticonvulsivantă, potențează acțiunea deprimantă asupra SNC a barbituricelor și acțiunea analgezică a morfinei; - posedă acțiune radio- și oxigenobaroprotectoare în boala actinică și intoxicațiile cu O_2 la oxigenobarie.
Indicațiile	- hipotensiune acută de diferită geneză: posttraumatică, postoperatorie, posthemoragică, din intoxicații acute; - hipotensiune ortostatică provocată de ganglioblocante, neuroplegice, anestezice generale, adreno- și simpatolitice; - pentru stabilizarea TA în anestezie periduraiă și rahianestezie, în condiții de circulație extracorporală; - stări hipotensive, când adrenomimeticele sunt contraindicate sau neeficiente.
Regimul de dozare	Izoturonul se administrează i/v și i/m în formă diluată (1ml sol.10% în 10-15 ml sol.izotonă), care poate fi repetată la 3-5 ore (de 2-3 ori/zi); Perfuzie i/v 1-3ml în 400 ml sol.izotonă sau sol.glucoză 5% cu viteza de la 20-25 la 30-40 pic/min. Doza maximă nictemerală - 3 ml (300 mg) izoturon
Contra-indicațiile	- hipertensiune arterială; - feocromocitom; - cu precauție la vârstnici.
Reacțiile adverse	- bradicardie; - dureri în locul administrării.

În baza cercetărilor experimentale, cu scopul obținerii unui efect hipertensiv mai îndelungat se recomandă administrarea izoturonului intravenos în perfuzie sau injectarea combinată a preparatului. În primul caz doza respectivă a

preparatului (100-200-400 mg) necesită a fi dizolvată în 400 ml ser fiziologic şi administrată cu viteza 20-40 picături/minut. În caz de necesitate în hipotensiuni acute se permite administrarea repetată a preparatului după 3-5 ore. În al doilea caz, reieşind din condiţiile concrete (necesitatea evitării măririi rapide a TA în timpul intervenţiilor chirurgicale pe vasele sangvine), este posibil de administrat intravenos doar o parte din doză (1/3 sau 1/2); partea rămasă a preparatului este injectată intramuscular după 10-15 minute de la finalizarea perfuziei intravenoase. Perfuzia intravenoasă se recomandă a fi efectuată iniţial lent (20-25 picături/minut), ceea ce permite aprecierea reactivităţii organismului la izoturon deja din primele măsurări ale valorilor TA. Utilizând metoda combinată de administrare (intravenoasă şi intramusculară) a preparatului în doza unimomentană de 300 mg în hipotensiunile arteriale acute, poate fi obţinut un efect hipertensiv cu o durată de 3-4 ore şi, astfel, poate fi rezervat suficient timp pentru stabilizarea hemodinamicii prin alte proceduri reanimatorii.

Izoturonul este un preparat cu toxicitate mică, astfel la cercetarea experimentală nu au fost depistate contraindicaţii absolute pentru utilizarea lui în clinică. Contraindicaţii relative pentru tratamentul cu izoturon sunt stările, însoţite de mărirea TA (hipertensiunea arterială, feocromocitomul ş.a.). Utilizarea izoturonului la persoanele în etate se face cu precauţie.

Pe parcursul tratamentului cu acest preparat se poate dezvolta bradicardie pronunţată, care poate fi înlăturată prin administrarea subcutanată a atropinei. La administrarea intramusculară a preparatului poate apărea durere la locul de injectare. Dizolvarea prealabilă a soluţiei de 5% izoturon în ser fiziologic înlătură durerea aproape în totalitate. În caz de supradozare a izoturonului sau de mărire excesivă a TA, se recomandă utilizarea papaverinei şi a altor medicamente hipotensive miotrope.

Difetur (raviten)

Forma de livrare: soluţie injectabilă 10%-1,2 ml în flacoane. 1 ml soluţie injectabilă conţine: substanţa activă: dietilfosfat-S-etilizotiuroniu - 100 mg; substanţe auxiliare: apă pentru injecţii.

Difetur este un remediu hipertensiv, care posedă acţiune rapidă şi de lungă durată (1-1,5 ore de la administrarea intravenoasă şi 3-4 ore la administrarea enterală). El se referă la o clasă nouă de substanţe vasoactive - derivaţii izotioureici, efectul hipertensiv al cărora e legat de influenţa lor asupra peretelui vascular (acţiune miotropă directă) şi nu de excitarea α-adrenoreceptorilor (Ghicavîi V., 2013).

În comparaţie cu adrenomimeticele, difeturul măreşte tensiunea arterială în condiţiile blocării α-adrenoreceptorilor, nu acţionează negativ asupra echilibrului acido-bazic, nu cauzează hipotensiune secundară, îmbunătăţeşte indicii hemodinamicii sistemice în şocul hemoragic, posedă acţiune sedativă,

analgezică, micşorează temperatura corporală şi consumul oxigenului în organism. Preparatul măreşte, de asemenea, rezistenţa organismului la acţiunea toxică a oxigenului hiperbaric şi posedă proprietăţi radioprotectoare. Măreşte rezistenţa vasculară periferică, volumul sistolic, volumul sângelui circulant, lucrul ventriculului stâng. Preparatul nu modifică semnificativ perfuzia regională şi tisulară, echilibrul hidro-electrolitic, procesele metabolice şi componenţa gazoasă a sângelui (Ghicavîi V., 2013).

Difeturul, blocând sintetizarea oxidului nitric de către endoteliu, determină majorarea considerabilă a acţiunii vasoconstrictoare a agoniştilor adrenergici (Stratu E., 2001; Todiraş M., 2006). Similar, acţiunea vasoconstrictoare a endotelinei-1, serotoninei şi angiotensinei-II creşte în prezenţa inhibitorului nitric oxid sintetazei – difetur (Stratu E., 2001; Todiraş M., 2006).

M. Todiraş (2006), estimând aportul endoteliului şi NO în acţiunea vasoconstrictoare a adrenomimeticelor neselective şi alfa1-selective, a determinat că atât dezendotelizarea vaselor, cât şi pretratarea cu difetur sporesc efectul vasoconstrictor al adremomimeticelor, pe când surplusul de NO, obţinut prin pretratarea cu L-arginină, donator fiziologic al NO, sau cu nitroprusiat de sodiu reduce evident acţiunea vasoconstrictoare a simpatomimeticelor.

Difeturul amplifică acţiunea vasoconstrictoare a clonidinei pe inele izolate de artere, care se manifestă mai pronunţat în cazul endoteliului intact (Todiraş M., 2006). Acţiunea de potenţare a efectului vasoconstrictor este mai evidentă la difetur decât la L-NAME.

Difeturul micşorează fluxul sangvin regional în artera uterină la pacientele cu miom uterin şi este utilizat pentru stoparea metroragiilor (Todiraş M., 2006; Cardaniuc C., 2005).

Studiind rolul integrităţii funcţionale a endoteliului vascular şi al sintetizării oxidului nitric în reactivitatea vasculară la agoniştii adrenergici şi colinergici, M. Todiraş (2006) a concluzionat că difeturul posedă acţiuni net superioare L-NAME în promovarea acţiunii vasoconstrictoare.

Studiind acţiunea relaxantă a carbacholului pe diverse inele vasculare (de aortă, arteră carotidă şi femurală) cu endoteliu intact la şobolani în funcţie de nivelul NO, s-a determinat că atât L-NAME, cât şi difeturul o diminuează. Se remarcă că difeturul a antagonizat acţiunea carbacholului cu o potenţă mai mare, comparativ cu analogul structural al L-argininei (Stratu E., 2001; Todiraş M., 2006). Difeturul micşorează acţiunea vasodilatatoare a nitroprusiatului de sodiu la oricare concentraţie a acestuia, efectul fiind superior celui produs de L-NAME (Todiraş M., 2006).

Difeturul se indică pentru profilaxia şi tratamentul hipotensiunilor arteriale de diversă geneză, şocul traumatic şi hemoragic, intoxicaţii, inclusiv cu medicamente vasodilatatoare (ganglioplegice, α-adrenoblocante), pentru corijarea tensiunii arteriale în rahianestezie, în diverse intervenţii chirurgicale şi stări

de şoc, inclusiv în cazurile când adrenomimeticele sunt ineficace sau contraindicate (Ghicavîi V., 2013). Difeturul, utilizat în şocul hemoragic experimental, manifestă un efect mai benefic asupra evoluţiei parametrilor echilibrului acido-bazic, comparativ cu S-etilizotiuroniul, probabil, datorită activării suplimentare a sistemului tampon fosfat (Darciuc V., 1998). Cercetând influenţa MTR-105 (difetur) asupra hemodinamicii la administrarea precoce după bypass cardiopulmonar, Sasson L. şi colab. (2008) au determinat că substanţa majorează tensiunea arterială sistolică, rezistenţa vasculară periferică şi micşorează indicele cardiac. Cojocaru V. şi coaut. (2010) au constatat că adiţionarea ravitenului la anestezicul local lidocaină în anestezia periduralä la pacienţii operaţi pe motiv de cancer al vezicii urinare creează posibilităţi de micşorare a dozelor anestezicului introdus în spaţiul epidural şi a volumului infuziilor necesare. În rezultat se previne progresarea sindromului algic şi se micşorează intensitatea acestuia.

Doza iniţială a preparatului constituie 80-100 mg (0,08-0,1 g). La injectarea intravenoasă 1,2 ml soluţie 10% difetur se diluează în 10-15 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu şi se administrează lent. Pentru administrarea intramusculară 1,2 ml soluţie 10% difetur se dizolvă în 2-3 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu. La o toleranţă bună a preparatului, doza iniţială poate fi majorată până la 200-400 mg (0,2-0,4 g). Cu scopul obţinerii unui efect antihipotensiv mai îndelungat se recomandă administrarea medicamentului prin perfuzie intravenoasă sau administrarea concomitentă a preparatului intravenos şi intramuscular. În primul caz, doza corespunzătoare de preparat (100-200-400 mg) se dizolvă în 400 ml soluţie izotonică de clorură sodică şi se administrează intravenos sub formă de perfuzie cu viteza de 20-40 picături pe minut. În hipotensiunea arterială acută se permite introducerea repetată a ravi-tenului peste 3-5 ore. În al doilea caz, reieşind din condiţiile concrete (necesitatea de a evita majorarea rapidă a tensiunii arteriale în timpul intervenţiilor chirurgicale pe vasele sangvine), poate fi introdusă intravenos numai o parte a dozei (1/2 sau 1/3); partea rămasă a preparatului se injectează intramuscular peste 10-15 min. după finisarea perfuziei intravenoase a difeturului. Perfuzia trebuie administrată iniţial cu o viteză mai mică (20-25 picături pe minut), ceea ce dă posibilitate de a controla mai riguros tensiunea arterială şi de a determina reacţia organismului la difetur.

De regulă, medicamentul este bine tolerat. Uneori, la utilizarea difeturului pot apărea următoarele reacţii adverse: somnolenţă şi bradicardie marcată, care poate fi înlăturată sau micşorată prin injectarea subcutanată a atropinei. La injectarea intramusculară a preparatului pot apărea dureri locale (Ghicavîi V., 2013).

La contraindicaţii pentru utilizarea preparatului se referă hipersensibilitatea la preparat, hipertensiunea arterială, feocromocitomul, tireotoxicoza şi alte stări hipertensive (Ghicavîi V., 2013).

Supradozajul se manifestă prin hipertensiune arterială, bradicardie, somnolenţă, hipotermie. Tratament: vasodilatatoare musculotrope (de ex. papaverină) în perfuzie intravenoasă.

La persoanele de vârstă senilă, difeturul se va administra cu precauţie.

Interacţiuni cu alte medicamente: soluţia de difetur este incompatibilă cu substanţele medicamentoase, ce au reacţie alcalină (tiopental sodic, hidro-carbonat de sodiu etc).

Profetur

Unele cercetări şi datele experimentale obţinute au demonstrat că un alt derivat alchilizotioureic – izopropilfosfit–S-izopropilizotiouroniu (profetur) – reprezintă o nouă substanţă hipertensivă, cu o durată de acţiune mai mare şi cu o toxicitate mai mică. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniu s-a dovedit a fi un preparat inofensiv la animalele de laborator. La administrarea unimomentană, profeturul manifestă acţiuni vasoconstrictoare, hipertensivă şi antihipotensivă pronunţată şi de durată, nu deregleazã esenţial hemodinamica sistemică, microcirculaţia, regimul de oxigenare, echilibrele acido-bazic şi electrolitic (Coreţchi I., 2014).

Inofensivitatea profeturului. Cercetările experimentale au demonstrat că derivatul alchilizotioureic profetur, la administrarea unimomentană, posedă acţiune hipertensivă pronunţată şi de lungă durată.

La efectuarea cercetărilor experimentale de apreciere a inofensivităţii profeturului s-a determinat că LD50 pentru profetur este de 569,24 mg/kg la şoareci şi 352,3 mg/kg la şobolani (Coreţchi I., 2012). Fenomenele de intoxicare, determinate pe parcursul cercetării toxicităţii acute a profeturului, se manifestă prin inhibate activităţii animalelor, apatie, micşorarea reactivităţii la stimulii sonori şi tactili, odată cu majorarea dozei – crize convulsive cu durata de 3-7 sec. Administrarea intraperitoneală a profeturului în doza de 20 mg/kg pe parcursul a 30 zile nu determină careva manifestări toxice. Administrarea sistematică a profeturului pe întreaga durată a sarcinii nu exercită influenţă negativă asupra evoluţiei sarcinii la şobolani femele. Administrat în perioada antenatală, profeturul nu posedă acţiuni embrio- şi fetotoxică (Coreţchi I., 2012).

Influenţa profeturului asupra sistemului cardiovascular. Valorile parametrilor înregistraţi pentru determinarea acţiunii hipertensive a profeturului în doza de 5 mg/kg la pisici sunt prezentate în tab. 34.

Tensiunea arterială sistolică iniţială, înregistrată la animalele din acest lot, a constituit 120±7,8 mmHg. La al 2-lea minut după administrarea unimomentană intravenoasă a profeturului, ea a crescut până la 167,9±4,6 mmHg (+39,9%). Valorile TA le-au depăşit semnificativ pe cele iniţiale până la al 60-lea minut de desfăşurare a cercetării, când acest indice a atins valoarea de 128±4,3 mmHg. Astfel, la al 15-lea minut, valorile TA au constituit 158±4,3 mmHg, fiind cu 32% mai înalte decât cele înregistrate până la administrarea derivatului cercetat. La al 30-lea minut TA era mai mare cu 17%, iar la al 45-lea – cu 8% faţă de cea iniţială. Deşi nesemnificativ, la al 75-lea minut TA depăşea valoarea predecesoare administrării substanţei hipertensive.

Tabelul 34

Modificarea tensiunii arteriale, frecvenţei contracţiilor cardiace şi respiraţiei după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 5 mg/kg la pisici (n=11)

Parametrii	Parametrii statistici	Valorile iniţiale	După administrarea profeturului (în minute)					
			2	15	30	45	60	75
Tensiunea arterială (mmHg)	M ±m	120 ±7,8	168 ±4,64**	158 ±4,31**	140 ±4,26**	130 ±3,87*	128 ±4,27*	123 ±2,9
Frecvenţa contracţiilor cardiace/ minut	M ±m	179 ±11,3	171 ±10,1	189 ±8,83	199 ±14,92	189 ±13,7	207 ±16,53	187 ±3,5
Frecvenţa respiraţiei/ minut	M ±m	61 ±9,32	54 ±3,18	46 ±5,81	51 ±6,46	46,3 ±4,62	55,4 ±5,21	61,3 ±13

Notă: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$, comparativ cu valorile iniţiale.

Frecvenţa contracţiilor cardiace la al 2-lea minut s-a micşorat cu 4,4% de la valoarea iniţială, iar la înregistrările ulterioare s-a remarcat o creştere a ei de la 4,12% până la 15,57% faţă de aceeaşi valoare.

Frecvenţa respiraţiilor în general a demonstrat o tendinţă de micşorare. Astfel, la al 2-lea minut după administrarea substanţei cercetate, ea s-a redus cu 11,5%, cu păstrarea acestei tendinţe la al 15-lea minut. La al 30-lea minut s-a determinat o creştere a frecvenţei respiraţiei comparativ cu înregistrarea anterioară, care totuşi nu a depăşit valoarea iniţială. La al 45-lea minut după injectarea derivatului alchilizotioureic, iarăşi s-a înregistrat o micşorare a frecvenţei respiraţiilor. La al 75-lea minut, acest indice a atins valorile iniţiale.

Tabelul 35 prezintă valorile parametrilor înregistraţi în experienţele pentru determinarea acţiunii hipertensive a profeturului administrat în doza de 10 mg/kg intravenos la pisici (n=10).

Remarcăm faptul că la administrarea substanţei cercetate în această doză, acţiunea hipertensivă este mai pronunţată decât în doza de 5 mg/kg. La al 2-lea minut valoarea TA a crescut până la 181±8 mmHg, sau cu 59,61% faţă de valoarea iniţială (113,4±7,05 mmHg).

La al 15-lea minut TA a constituit 172,9 mmHg, adică cu 53% mai înaltă decât până la administrarea derivatului izotioureic. La al 30-lea minut TA era mai mare cu 47,5%, la al 60-lea – cu 24,6%, iar la al 90-lea – cu 29,7% faţă de iniţial. Valoarea tensiunii arteriale s-a menţinut la nivel înalt până la 135 minute, când, deşi nesemnificativ, depăşea acest indice înregistrat la etapa iniţială cu aproximativ 10%.

Frecvenţa contracţiilor cardiace la al 2-lea minut a manifestat o scădere semnificativă (20,5%) faţă de valoarea iniţială. La înregistrările ulterioare s-a remarcat o creştere moderată faţă de cea iniţială.

Tabelul 35

Modificarea tensiunii arteriale, frecvenței contracțiilor cardiace și respirației după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 10 mg/kg la pisici (n=10)

Parametrii	Parametrii statistici	Valorile inițiale	După administrarea profeturului (în minute)					
			2	15	30	60	90	135
Tensiunea arterială (mmHg)	M ±m	113 ± 7,05	181 ± 8,09**	172,9 ± 5,83**	166,7 ± 4,54**	140,8 ± 4,74**	146,6 ± 4,74*	124 ± 9
Frecvența contracțiilor cardiace/ minut	M ±m	187,4 ±16,7	149 ±9,9*	197,1 ±17,2	204,9 ±6,39*	194 ±14,54	202,1 ±10,41	259 ±18
Frecvența respirației/ minut	M ±m	53,3 ±7,061	52 ±4,158	48,4 ±4,603	44,7 ±9,155	49,5 ±6,208	41,5 ±5,28	37 ±7

Notă: * - p<0,05, ** - p<0,001 (comparativ cu valorile inițiale)

Modificările frecvenței respirațiilor, deși nesemnificative, au dovedit o tendință de micșorare pe întreaga perioadă a cercetării, care a fost mai puțin exprimată față de cele determinate la administrarea derivatului alchilizotioureic în doza de 5 mg/kg.

Comparând acțiunea hipertensivă a profeturului la administrarea intravenoasă în doze de 5 mg/kg și 10 mg/kg, s-a determinat că ea este dozo-dependentă. Astfel, TA a înregistrat o creștere mai pronunțată la administrarea derivatului cercetat în doza de 10 mg/kg, comparativ cu doza de 5 mg/kg. Durata acțiunii hipertensive a fost mai mare la utilizarea profeturului în doza de 10 mg/kg. În această doză izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul a determinat și o micșorare mai pronunțată a FCC.

Acțiunea hipertensivă a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului a fost cercetată și la 7 șobolani masculi neanesteziați cu vârsta de 12 săptămâni și cu greutatea corporală de 430-460 grame. Derivatul alchilizotioureic, diluat în prealabil în soluție NaCl 0,9%, s-a administrat în doza de 20 mg/kg cu ajutorul seringilor Hamilton prin cateterul venos în volum de 10 microlitri la 100 grame masă corporală.

Rezultatele înregistrate în experiențele pentru determinarea acțiunii hipertensive a profeturului la șobolani sunt prezentate în figura 28. Monitorizarea TA în condiții obișnuite pe parcursul a 10 min. după administrarea soluției dizolvate a demonstrat devieri minime ale acestui indice de la valorile inițiale. Profeturul a determinat majorarea tensiunii arteriale cu 25% față de valoarea predecesoare deja la prima minută după administrare. Înregistrările ulterioare au demonstrat devieri neimportante ale valorilor indicelui cercetat – o creștere maximă de 27% la al 10-lea min. și minimă de 24% după al 50-lea min. Experimentele au demonstrat că evoluția acțiunii hipertensive a profeturului la șobolani este mai stabilă decât la pisici, deși intensitatea acțiunii nu s-a dove-

dit a fi atât de spectaculoasă în primele minute după administrarea derivatului izotioureic. Acest fapt poate fi cauzat de sensibilitatea diferită față de substanța cercetată a speciilor de animale utilizate pentru cercetare și de influența anesteziei (prezentă la pisici și absentă la șobolani).

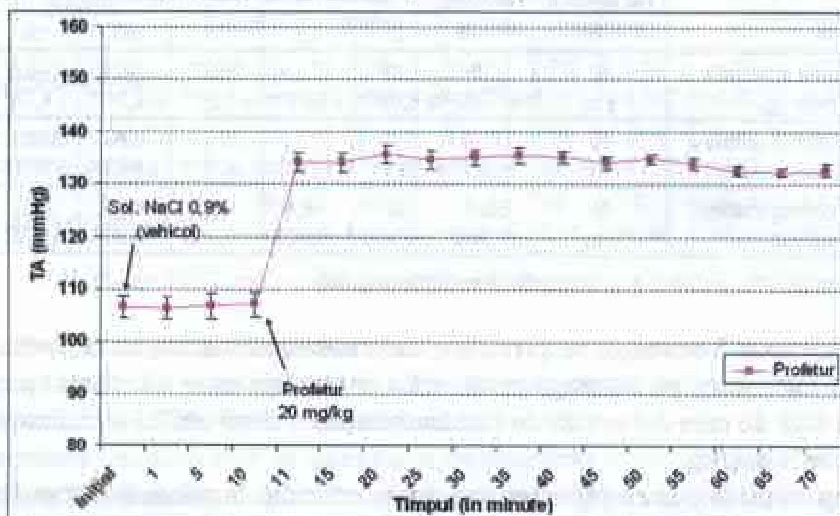


Fig. 28. *Evoluția tensiunii arteriale la administrarea intravenoasă a profeturului la șobolani în doza de 20 mg/kg (n=7)*

La următoarea etapă s-a cercetat acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) în hipotensiunea medicamentoasă experimentală, indusă prin administrarea hexametoniului (20 mg/kg), fentolaminei (1 mg/kg) și prazosinului (1 mg/kg) la 19 șobolani.

Valoarea inițială a tensiunii arteriale în experiențele pentru determinarea acțiunii antihipotensive a profeturului pe fundalul utilizării remediilor hipotensive neurotrope la șobolani a oscilat în limitele de 106,4±2 - 109,7±3 (fig. 29).

La administrarea hexametoniului s-a determinat scăderea valorilor tensiunii arteriale cu 36% la primul minut după administrare, cu 25,5% - la al 5-lea minut și cu 24% - la al 10-lea minut. Pe fundalul hipotensiunii arteriale provocate de blocada ganglionară la șobolani, izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, la primul minut după administrarea unimomentană, a majorat TA cu 70% față de indicele predecesor administrării. Aceeași valoare s-a înregistrat și la al 5-lea minut. În intervalul de timp de 10-25 minute după utilizarea profeturului, TA a depășit nivelul determinat de ganglioblocant cu peste 75%, maximumul (80,3%) determinându-se la al 15-lea minut (fig. 29). Începând cu al 30-lea minut și până la finele cercetării (60 minute după administrarea substanței hipertensive), TA s-a stabilizat, fiind cu 68-72% mai înaltă față de nivelul înregistrat pe fundalul acțiunii izolate a ganglioblocantului.

Blocada neselectivă a alfa-adrenoreceptorilor cu fentolamină a determinat scăderea TA cu 22% la primul minut după administrare, 17% - la al 5-lea minut şi 16% - la al 10-lea minut (fig. 29). Utilizarea derivatului alchilizotioureic pentru corectarea valorilor TA în acest model de hipotensiune arterială a determinat o creştere semnificativă a valorilor – cu 41% la primul minut. La minutele al 5-lea şi al 10-lea, TA a depăşit valorile înregistrate pe fundalul fentolaminei cu aproximativ 38%. Începând cu al 15-lea minut după administrarea profeturului şi până la al 45-lea minut, s-a determinat o creştere treptată a TA, valoarea maximă (cu 53,6% mai mare decât valoarea înregistrată pe fundalul de hipotensiunii) determinându-se la al 40-lea şi al 45-lea minute. Ulterior s-a înregistrat o diminuare a valorii, aceasta totuşi depăşind semnificativ valoarea obţinută pe fundalul fentolaminei.

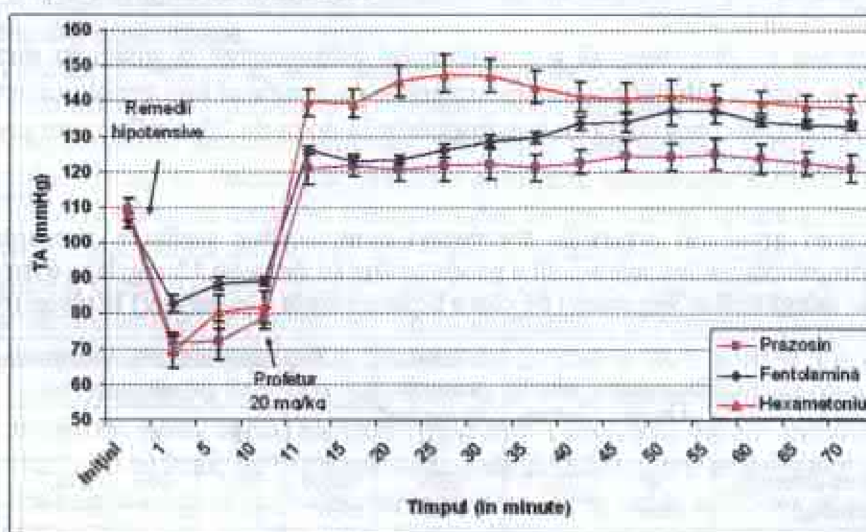


Fig. 29. *Acțiunea antihipotensivă a profeturului (20 mg/kg) pe fundal de hexametoniu (20 mg/kg), prazosin (1 mg/kg) și fentolamină (1 mg/kg)*

Pe fundalul blocării selective a alfa1-adrenoreceptorilor cu prazosin, valorile TA s-au micşorat cu 34% la primul şi la al 5-lea minute după administrare şi cu 16% - la al 10-lea minut (fig. 29). În aceste condiţii, utilizarea profeturului a determinat o creştere semnificativă a TA chiar la primul minut după administrare – cu 54% faţă de valoarea predecesoare. În această serie de experimente s-a determinat cel mai înalt nivel de stabilizare a valorilor TA, cu limitele între 120,7 şi 125,2 mmHg.

Variaţiile în caracterul acţiunii antihipotensive a profeturului ar putea fi explicate prin particularităţile mecanismelor de acţiune ale substanţelor studiate. Astfel, profeturul, exercitându-şi acţiunea la nivelul reglării echilibrului

dintre substanţele vasodilatatoare şi vasoconstrictoare endogene prin blocarea nitric oxid sintetazei şi, consecutiv, micşorarea sintezei factorului endotelial de relaxare (NO), deplasează echilibrul în direcţia creşterii tonusului vascular de către substanţele constrictoare – noradrenalină, adrenalină, angiotensine, endoteline ş.a.. Hexametoniul, acţionând la nivelul ganglionilor vegetativi, nu creează obstacole la nivel de muşchi neted vascular în promovarea vasoconstricţiei de către profetur, acţiunea sa antihipotensivă în acest caz fiind de intensitate maximă. Fentolamina şi prazosinul, blocând neselectiv sau selectiv alfa-adrenoreceptorii vasculari, împiedică, respectiv, total sau parţial, acţiunea vasoconstrictoare a catecolaminelor endogene. Corespunzător, acţiunea antihipotensivă a profeturului este de intensitate medie în caz de utilizare pe fundalul hipotensiunii provocate de prazosin şi minimă – de fentolamină (Ghicavîi V., 2013; Coreţchi I., 2012).

Acţiunea antihipotensivă a profeturului administrat la pisici în doza de 10 mg/kg asupra valorilor tensiunii arteriale pe fundalul hipotensiunii arteriale experimentale, provocată cu hexametoniu în doza de 10 mg/kg, este prezentată în tabelul 36.

Tabelul 36

Modificarea presiunii arteriale, frecvenţei contracţiilor cardiace şi respiraţiei după administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 10 mg/kg pe fundalul blocadei ganglionilor vegetativi de către hexametoniu (10 mg/kg) la pisici (n=10)

Parametrii	Parametrii statistici	Valorile iniţiale	Hexametoniu (10 mg/kg) 2 min.	După administrarea profeturului (în minute)				
				2	15	30	45	60
Tensiunea arterială (mmHg)	M ±m	112,2 ±7,6	43,9 ±6,2*	103,4 ±7,8**	99,2 ±5**	105 ±5,18**	101,7 ±5,9**	106 ±9,3**
Frecvenţa contracţiilor cardiace/ minut	M ±m	194,7 ±12,651	165,7 ±17,4	167,5 ±7,8	172,1 ±13,6	172,8 ±15,5	182,1 ±15,2	185,5 ±26
Frecvenţa respiraţiei/ minut	M ±m	63,3 ±16,5	49,2 ±11,22	44,4 ±6,34	42,3 ±4	44,2 ±5,9	42,8 ±3,1	44,2 ±7,7

Notă: * – p<0,05 comparativ cu valorile iniţiale;
** – p<0,001 comparativ cu valorile înregistrate pe fundal de hexametoniu.

Valoarea iniţială a presiunii arteriale în această serie de experienţe a fost de 112,2±7,6 mmHg. La al 2-lea minut după administrarea intravenoasă a hexametoniului în doza de 10 mg/kg, ea a scăzut cu 60,9%, sau până la 43,9±6,2 mmHg. La al 2-lea minut după administrarea profeturului în doza de 10 mg/kg, presiunea arterială a crescut cu 135,5%, sau până la 103,4±7,8 mmHg, faţă de valorile înregistrate după administrarea hexametoniului. Înregistrările ulterioare au relatat o tendinţă de menţinere a acestor valori pe întreaga perioadă de desfă-

şurare a experimentelor. Astfel, valoarea tensiunii arteriale la al 15-lea minut o depăşea pe cea înregistrată pe fundalul hipotensiunii cu 126%, la al 30-lea minut – cu 139%, la al 45-lea minut – cu 132%, iar la al 60-lea – cu 141%.

Pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice s-a determinat o scădere nesemnificativă a frecvenţei contracţiilor cardiace. Utilizarea derivatului alchilizotioureic a determinat o creştere nesemnificativă a acestui indice, fără a atinge nivelul valorilor iniţiale.

Frecvenţa respiraţiei s-a micşorat nesemnificativ, mai pronunţat după administrarea profeturului. Concomitent, pe fundalul hipotensiunii arteriale, s-a remarcat creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii.

Rezultatele obţinute în experienţele efectuate au demonstrat că izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul posedă acţiune antihipotensivă exprimată şi de durată lungă în diferite tipuri de hipotensiune arterială provocată de remediile hipotensive neurotrope.

Acţiunea profeturului, administrat în doza de 5 mg/kg, asupra hemodinamicii sistemice a fost cercetată pe 7 pisici, determinându-se valorile tensiunii arteriale, tensiunii venoase centrale, frecvenţei contracţiilor cardiace, minut-volumului circulant, volumului sângelui circulant, volumului sistolic, lucrului ventriculului stâng, rezistenţei vasculare periferice, vitezei liniare a circuitului sangvin pe porţiunea atriului drept – aorta, numărului circulaţiilor sangvine complete şi timpului unei circulaţii sangvine complete (Ghicavîi V., 2014).

La administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului s-a determinat o creştere pronunţată a TA, însoţită de creşterea RVP, MVC şi TV, cu scăderea concomitentă a FCC (fig. 30). Deja la al 2-lea minut după administrarea substanţei cercetate, valoarea TA a constituit 136% faţă de cea iniţială şi s-a menţinut la nivel înalt pe întreaga durată de desfăşurare a experimentelor. La al 15-lea minut ea depăşea valoarea iniţială cu 32%, iar la al 30-lea şi al 60-lea minute – cu 28% şi, respectiv, 26%. Diferenţele ce caracterizează majorarea valorilor TA au fost semnificative statistic. Gradul de exprimare şi durata creşterii TA au fost determinate de majorarea pronunţată a RVP şi mai puţin pronunţată, în special la al 2-lea şi al 15-lea minute, a MVC (fig. 30).

La al 2-lea minut după administrarea unimomentană a derivatului alchilizotioureic profetur RVP a constituit 117,24%, determinându-se tendinţa de menţinere la nivel înalt pe tot parcursul cercetării. La al 15-lea minut acest indice depăşea valoarea iniţială cu 28%, iar la al 30-lea şi al 60-lea minute – respectiv cu 24,67% şi 29,65%, ceea ce denotă majorarea tonusului sumar al vaselor de rezistenţă. Acţiunea vasoconstrictoare miotropă a profeturului s-a manifestat şi faţă de vene, exprimându-se prin majorarea moderată atât a TV, în special la al 2-lea şi al 15-lea minute după administrare, când aceasta depăşea valorile iniţiale cu 20,5% şi 18% respectiv, cât şi a VSC, valorile căruia le-au depăşit pe cele iniţiale cu 30% la al 2-lea minut (fig. 30).

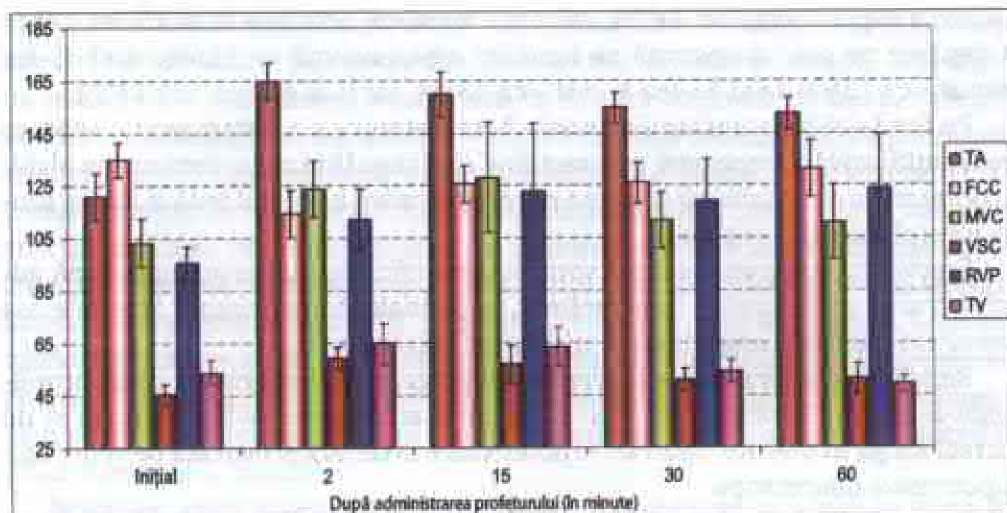


Fig. 30. *Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg)*

Notă: TA – tensiunea arterială (mmHg); FCC – frecvența contracțiilor cardiace (bătăi/min.); MVC – minut-volumul circulator (ml/min.·kg); VSC – volumul sângelui circulant (ml); RVP – rezistența vasculară periferică (din.·sec.·cm^{-5}/kg); TV – tensiunea venoasă centrală (mm H_2O).

Derivatul alchilizotioureic (profeturul) a determinat majorarea MVC, care la al 2-lea minut după administrare a constituit 119,6% comparativ cu cel inițial, la al 15-lea minut – 123,7%, iar la al 30-lea și al 60-lea minute, acest indice depășea valorile inițiale cu 8 și 7%, respectiv (fig. 30). Aceste variații ale MVC sunt determinate de caracterul acțiunii profeturului asupra VSC, de valoarea returului venos și, corespunzător, a VS cardiac. Majorarea VS poate fi determinată atât de sporirea returului venos ca urmare a creșterii volumului sangvin circulant și a vitezei liniare a fluxului sangvin, cât și de prelungirea timpului de umplere diastolică a cordului ca urmare a scăderii FCC. Astfel, creșterea volumului sistolic la al 2-lea minut după administrarea profeturului poate fi determinată de creșterea volumului end-diastolic ca rezultat al bradicardiei. La etapele ulterioare ale cercetării, când scăderea FCC a devenit mai puțin evidentă, volumul sistolic a crescut preponderent ca urmare a sporirii returului venos.

După administrarea profeturului, numărul circulațiilor sangvine complete a scăzut, iar durata unei circulații sangvine a crescut (fig. 31).

Lucrul ventriculului stâng s-a majorat cu 83% la al 2-lea minut, 60% la al 15-lea minut și cu 36% la al 30-lea și al 60-lea minute după administrarea derivatului (fig. 31), corespunzător sporirii volumului sistolic și a rezistenței vasculare periferice.

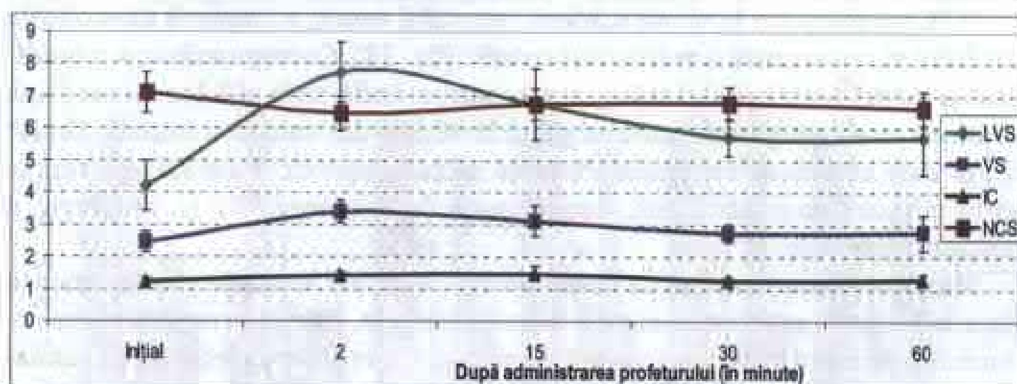


Fig. 31. *Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg)*

Notă: LVS – lucrul ventriculului stâng (g·cm·10^{-2}); VS – volumul sistolic (ml); IC – indicele cardiac (l/m²/min.); NCS – numărul circulațiilor sanguine complete.

Rezultatele obținute în cadrul acestor experimente denotă că profeturul, la administrarea unimomentană, majorează TA pe o durată lungă – peste 60 minute. Aceasta creștere este determinată de mărirea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulator. Concomitent, remarcăm că valoarea acestor parametri în acțiunea hipertensivă a profeturului este diferită, mai importantă fiind creșterea tonusului vaselor rezistive.

Acțiunea hipertensivă specifică este determinată de mărirea atât a rezistenței vasculare periferice, cât și a minut-volumului circulator. Concomitent, imediat după administrare, profeturul micșorează frecvența contracțiilor cardiace. Se remarcă și diminuarea frecvenței mișcărilor respiratorii (Ghicavîi V., 2014).

La 7 pisici anesteziate s-a cercetat acțiunea profeturului, administrat intravenos unimomentan în doza de 5 mg/kg, asupra parametrilor principali ai hemodinamicii sistemice la utilizarea pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice (10 mg/kg).

Administrarea intravenoasă a hexametoniului în doza de 10 mg/kg a determinat modificări vădite ale indicilor hemodinamicii sistemice, manifestate prin micșorarea pronunțată a valorilor tensiunii arteriale, care s-a redus cu 41,5% comparativ cu valorile inițiale (fig. 32).

Scăderea valorilor tensiunii arteriale a fost însoțită de scăderea semnificativă a minut-volumului circulator și a rezistenței vasculare periferice. Astfel, la al 2-lea minut după administrarea hexametoniului, MVC a scăzut cu 16% comparativ cu valorile inițiale. Concomitent, s-a remarcat scăderea RVP, care a constituit 71% din valoarea inițială.

MVC s-a micşorat în urma scăderii returului venos, a umplerii diastolice a cordului şi, consecutiv, a volumului sistolic (fig. 33). Corespunzător, s-a modificat şi lucrul ventriculului stâng, acesta micşorându-se la al 2-lea minut după administrarea ganglioblocantului până la 43,5% din valoarea iniţială. Un alt factor care ar putea determina scăderea lucrului ventriculului stâng îl reprezintă micşorarea postsarcinii, determinată de scăderea RVP şi, respectiv, a tensiunii arteriale.

Micşorarea gradientului de presiune dintre vasele arteriale şi cele venoase duce la micşorarea vitezei liniare a fluxului sangvin, care ulterior, din cauza reducerii volumului sangvin circulant, contribuie la reducerea întoarcerii venoase şi, respectiv, a umplerii diastolice ventriculare, fapt exprimat prin scăderea volumului sistolic (fig. 33).

Astfel, în baza rezultatelor obţinute, putem conchide că la baza micşorării tensiunii arteriale provocate de acţiunea hexametoniului stă scăderea minut-volumului circulator, determinată de diminuarea returului venos. Un rol important are şi scăderea rezistenţei vasculare periferice.

Administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acţiunii hexametoniului s-a soldat cu restabilirea valorilor tensiunii arteriale, chiar depăşindu-le pe cele iniţiale. Astfel, la al 2-lea minut după administrarea unimomentană a derivatului alchilizotioureic, TA depăşea valoarea anterioară cu 94% (fig. 32). Majorarea tensiunii arteriale determinată de profetur a fost stabilă şi s-a menţinut la nivel aproape constant pe întreaga perioadă de desfăşurare a experimentelor.

Comparând acţiunea antihipotensivă a profeturului cu cea a adrenomimeticelor, se poate de concluzionat ca derivatul izotioureic menţine TA la nivel stabil, posedă o durată lungă de acţiune şi nu necesită administrare repetată, pe când pentru menţinerea unui nivel adecvat al TA substanţele adrenergice antihipotensive necesită administrare repetată sau în perfuzie.

Creşterea tensiunii arteriale, după administrarea profeturului pe fundalul acţiunii hexametoniului, a fost determinată aproape exclusiv de creşterea rezistenţei vasculare periferice (fig. 32). Valoarea acestui indice după administrarea profeturului o depăşea cu 128% pe cea obţinută pe fundalul ganglioblocantului, fiind de 1,6 ori mai mare decât cea iniţială. Această modificare a rezistenţei vasculare periferice reflectă sporirea sensibilităţii vaselor faţă de substanţele vasoconstrictoare ca urmare a denervării lor farmacologice cu hexametoniu. La utilizarea asociată a profeturului şi hexametoniului, RVP s-a menţinut la nivel stabil, ce depăşea valoarea iniţială pe tot parcursul experimentelor. Comparativ cu modificarea RVP la utilizarea izolată a profeturului, în cazul utilizării asociate cu hexametoniu acest indice a crescut mai semnificativ (fig. 30 şi 32).

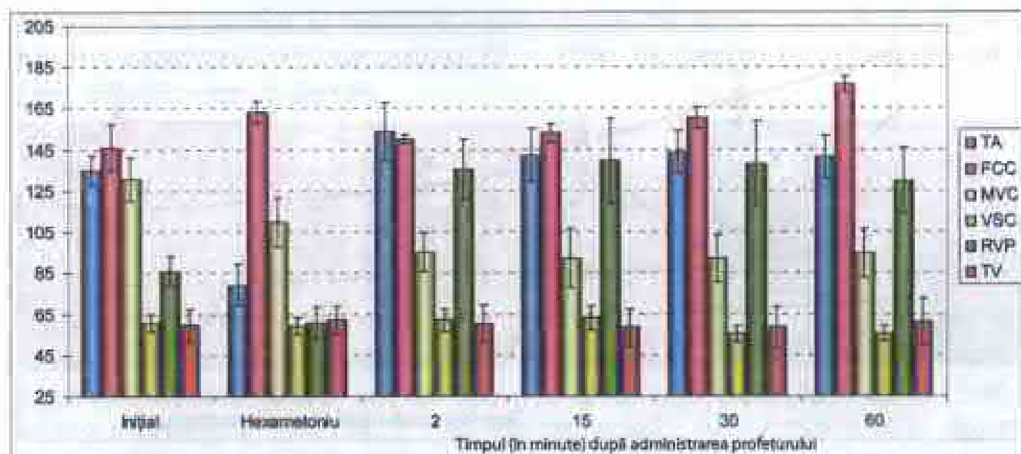


Fig. 32. *Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii hexametoniului (10 mg/kg)*

Notă: TA – tensiunea arterială (mmHg); FCC – frecvența contracțiilor cardiace (bătăi/min.); MVC – minut-volumul circulator (ml/min·kg); VSC – volumul sângelui circulant (ml); RVP – rezistența vasculară periferică (din.·sec.·cm^{-5}/kg); TV – tensiunea venoasă centrală (mm H_2O).

Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că hexametoniul, blocând transmiterea impulsurilor la nivelul ganglionilor vegetativi, a determinat întreruperea arcului reflex de reglare a tonusului vascular prin reflexele declanșate la excitarea baroreceptorilor aortali ca urmare a creșterii tensiunii arteriale sistolice. Profeturul nu a dus la restabilirea nivelului inițial al MVC în această serie de experimente (Ghicavîi V., 2014).

Corespunzător MVC, s-a modificat și volumul sistolic (fig. 33). Aceste modificări proporționale ale MVC și VS s-au înregistrat, deoarece, în pofida micșorării FCC la administrarea profeturului pe fundalul acțiunii hexametoniului, aceasta a fost nesemnificativă, probabil, tot ca urmare a excluderii reflexelor bradicardizante de către ganglioblocant. Astfel, modificările respective la utilizarea combinată a profeturului și hexametoniului sunt determinate în special de evoluția indicilor volumului sangvin circulant. Umplerea diastolică a cordului și returul venos nu s-au majorat, deoarece creșterea VSC nu a fost însoțită de creșterea vitezei fluxului sangvin.

La al 2-lea minut după administrarea profeturului pe fundalul acțiunii ganglioblocantului s-a determinat sporirea lucrului ventriculului stâng de aproximativ două ori comparativ cu valoarea anterioară (fig. 32). Treptat, acest indice s-a micșorat, fiind chiar mai mic decât valoarea inițială, fenomen care poate fi explicat prin micșorarea RVP, MVC și sporirea FCC spre finele experimentelor (fig. 33).

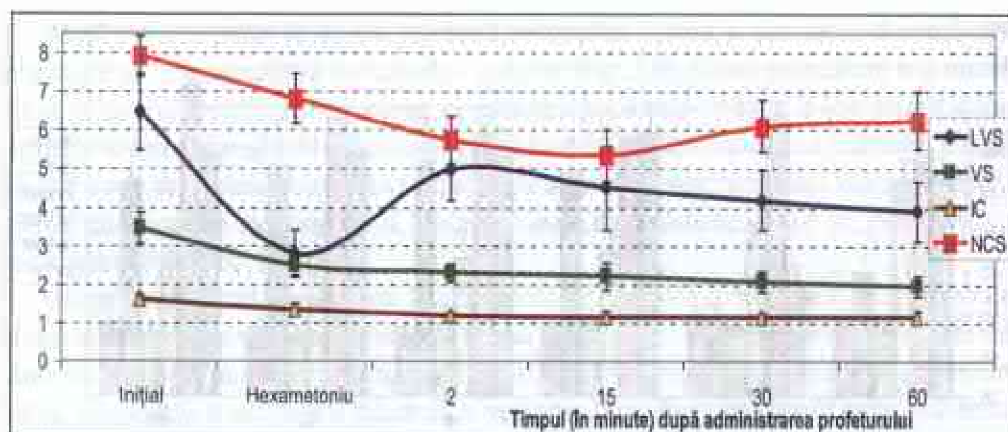


Fig. 33. *Modificarea unor parametri ai hemodinamicii sistemice după administrarea profeturului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii hexametoniului (10 mg/kg):*

Notă: LVS – lucrul ventriculului stâng ($g \cdot cm \cdot 10^{-2}$); VS – volumul sistolic (ml); IC – indicele cardiac ($l/m^2/min.$); NCS – numărul circulațiilor sangvine complete.

Astfel, în hipotensiunea arterială experimentală provocată prin denervarea farmacologică a vaselor cu hexametoniu, profeturul a restabilit valoarea tensiunii arteriale și a menținut-o la nivel stabil pe durată lungă (mai mult de 60 minute). Restabilirea valorilor tensiunii arteriale pe fundalul blocarării ganglionare este determinată de modificările hemodinamicii sistemice, caracterizate prin creșterea RVP. O altă particularitate a acțiunii profeturului în aceste condiții este că la corijarea valorilor tensiunii arteriale se determină sporirea lucrului ventriculului stâng, dar acest indice rămâne mai mic comparativ cu valorile inițiale.

Cele relatate denotă acțiunea corectivă a profeturului asupra indicilor hemodinamicii sistemice în blocada ganglionară determinată de utilizarea hexametoniului (Ghicavîi V., 2014).

Acțiunea profeturului asupra vaselor patului microcirculator al mezoapendixului la șobolani s-a determinat atât prin aplicarea directă a soluțiilor de profetur în concentrații de 1:5000 și 1:500 pe mezoapendix, cât și prin administrarea intravenoasă unimomentană în doză de 20 mg/kg, în condiții obișnuite și pe fundalul acțiunii hexametoniului (20 mg/kg).

Aplicarea profeturului în condiții obișnuite pe mezoapendix în diluție de 1:5000 n-a fost însoțită de schimbări vizibile ale diametrului vaselor, fluxului sangvin și presiunii arteriale.

Ca răspuns la aplicarea preparatului în diluția 1:500, diametrul vaselor rezistive (arteriole, metarteriole) s-a micșorat, probabil, datorită majorării tonusului vascular. Cel mai intens au reacționat arteriolele de ordinul III și metarteriolele, iar mai puțin pronunțat – arteriolele de ordinul II. Gradul de modificare

a diametrului vaselor în raport cu valoarea inițială pentru arteriolele de ordinul II a constituit 69%, de ordinul III - 64% , iar pentru metarteriole - 66% (tab. 37) (Corețchi I., 2010).



Fig. 34. *Modificările patului microcirculator la aplicarea profeturului în diluție 1:500 (o unitate micrometru – 16,6 μm): 1 – până la aplicare; 2 – după 2 minute de la aplicare; 3 – după 5 minute de la spălare; A – arteriolă; V – venulă*

Tabelul 37. *Influența profeturului în diluția de 1:500 la aplicarea locală asupra diametrului vaselor terminale și numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului șobolanilor în corelație cu tensiunea arterială*

Obiectul cercetat		Valorile inițiale	După 2 min. de la aplicarea profeturului	După 5 min. de la spălare
Diametrul vaselor (μm)	***Arteriole de ordinul II***	36±0,8	25±0,7*	36±0,7*
	Arteriole de ordinul III	25±0,6	16±0,7*	25±0,6*
	Metarteriole	15±0,8	10±0,6*	15±0,8*
	Venule	38±1,9	39±2,1	39±1,3
Numărul de capilare funcționale		13±1	6±1*	13±0,7*
Tensiunea arterială (mmHg)		115±2,9	117±2,5	116±3,2

Notă: * - $p<0,05$

Circulația în vasele arteriale s-a majorat, dar s-a păstrat un caracter laminar. La aplicarea profeturului în diluția de 1:500, reactivitatea venulelor nu s-a observat (fig. 34).

Numărul capilarelor funcționale s-a redus până la 46% din cel inițial. Probabil, acest fenomen a fost determinat de creșterea tonusului sfincterelor precapilare sub influența substanței cercetate.

După 3-5 minute de la spălarea substanței de pe suprafața mezoapendixului, diametrul arteriolelor s-a mărit, apropiindu-se de valoarea inițială. Fluxul sangvin prin ele s-a restabilit și nu se deosebea de cel inițial, iarăși devenind vizibile capilarele funcționale. Aplicările repetate ale soluției de profetur în concentrație de 1:500 au fost însoțite de aceleași reacții din partea vaselor mezoapendixului. Valoarea tensiunii arteriale în această serie de experiențe nu a suferit modificări esențiale.

Injectarea preparatului în doză de 20 mg/kg, sub formă de soluţie 1%, a fost însoţită de creşterea presiunii arteriale – efect caracteristic acestui preparat. La administrarea intravenoasă, reactivitatea patului microcirculator al mezoapendixului de şobolan puţin se deosebea de acea care a fost observată anterior la aplicarea lui în concentraţie de 1:500.

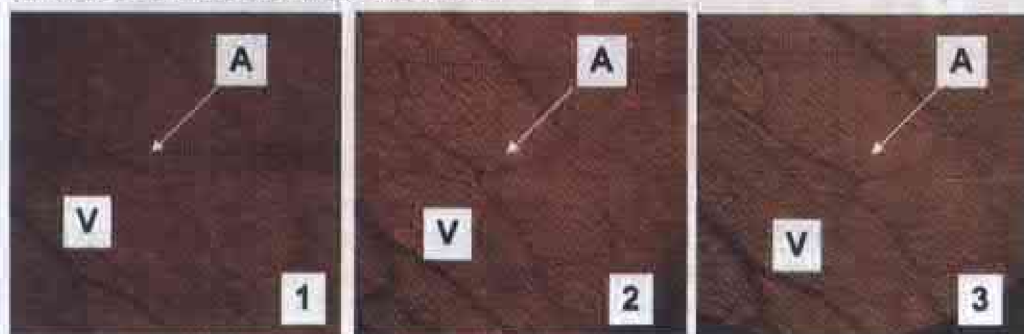


Fig. 35. *Modificările patului microcirculator la administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 20 mg/kg (1 unitate micrometru – 16,6 µm): 1 – până la administrare; 2 – după 5 minute de la administrare; 3 – după 10 minute de la administrare; A – arteriolă; V – venulă*

Deja după câteva minute de la administrarea preparatului, diametrul arteriolelor de ordinele II şi III şi al metarteriolelor s-a micşorat, corespunzător, până la 74%, 72% şi 63% faţă de valorile iniţiale (tab. 38). Această îngustare a microvaselor a fost însoţită de majorarea vitezei liniare a fluxului sangvin, însă caracterul mişcării sângelui prin ele a rămas laminar. După administrarea intravenoasă a profeturului s-a observat o reducere a numărului de capilare funcţionale – până la 31% din valoarea iniţială. O exprimare mai vădită a micşorării diametrului acestor vase şi a numărului lor s-a determinat în primele 10-20 minute după administrarea preparatului (fig. 35).

După 50 minute de la administrarea preparatului, diametrul vaselor şi numărul capilarelor funcţionale s-au apropiat mult de cele iniţiale. În această serie de experimente nu s-a determinat îngustarea semnificativă a venulelor, cu toate că fluxul sangvin prin ele era puţin mărit, în comparaţie cu observaţiile efectuate la începutul experimentului. Creşterea circulaţiei în vene poate fi explicată prin redistribuirea sângelui nemijlocit din sectorul arterial în cel venos pe căi mai scurte (metarteriole sau anastomoze artero-venoase). De asemenea, a crescut şi tensiunea arterială – cu 25% faţă de valoarea iniţială, menţinându-se la acest nivel până la 50 minute (tab. 38).

Astfel, rezultatele cercetării acţiunii profeturului asupra vaselor patului microcirculator al mezoapendixului şobolanilor au demonstrat că atât la administrarea intravenoasă, cât şi la aplicare în diluţie de 1:500, diametrul vaselor precapilare şi numărul de capilare funcţionale se micşorează, iar viteza circulaţiei sangvine în arteriole şi venule creşte.

Tabelul 38

Influența profeturului în doza de 20 mg/kg, administrat intravenos, asupra diametrului vaselor terminale și a numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului șobolanilor în corelație cu tensiunea arterială

Obiectul cercetării		Valorile inițiale	După administrarea profeturului (în minute)					
			1	5	10	20	30	50
Diametrul vaselor (μm)	Arteriole de ordinul II	35±0,7	26±0,8*	26±1,0*	27±0,9*	29±0,8*	30±1,2*	31±1,8
	Arteriole de ordinul III	25±0,7	18±1,2*	19±0,7*	19±0,8*	22±0,9	23±1,0	23±1,2
	Metarteriole	16±0,8	10±0,9*	11±1,3*	10±0,8*	12±1,4*	13±1,2*	14±1,5
	Venule	37±1,8	37±1,8	37±1,8	37±1,8	37±1,8	37±1,8	37±1,8
Numărul de capilare funcționale		13±1,2	4±1,2*	4±1,2*	4±1,2*	7±0,9*	8±1,1*	10±0,7*
Tensiunea arterială (mmHg)		107±2,0	134±1,8*	134±1,8*	136±1,7*	135±1,5*	135±1,2*	132±1,0*

Notă: * – p<0,05

Creșterea vitezei circulației sangvine are loc în urma vasoconstricției și măririi tensiunii arteriale, iar micșorarea numărului de capilare funcționale este determinată de creșterea tonusului sfincterelor precapilare sub acțiunea profeturului.

Reactivitatea mai mică a arteriolelor de ordinul III la administrarea intravenoasă a profeturului, în comparație cu reactivitatea obținută la aplicarea preparatului, poate fi explicată prin aceea că concentrația profeturului în ele este mai mică comparativ cu cea administrată, din cauza contracției segmentelor anterioare arteriolare (arteriolelor de ordinul I și II). Astfel, la administrarea intravenoasă, diferite elemente ale patului microcirculator se află în diferite condiții de acțiune a preparatului, pe când la aplicarea preparatului toate vasele se află în aceleași condiții de acțiune (Гикавый В.И., 1987; Corețchi I., 2010, 2012).

Conform datelor literaturii de specialitate, hexametoniul, administrat intravenos în doza de 20 mg/kg la șobolani, determină micșorarea presiunii arteriale cu modificări specifice ale microcirculației prin dilatarea îndelungată a arteriolelor de ordinele II, III și metarteriolelor. Se menționează că arteriolele se dilată mai pronunțat decât metarteriolele, pe când diametrul venulelor practic nu se modifică, ceea ce denotă că, odată cu micșorarea diametrului vaselor, rolul inervației scade, iar al factorilor umorali în reglarea tonusului vaselor patului microcirculator crește. Concomitent, se determină micșorarea vitezei fluxului sangvin, uneori până la stază și chiar mișcare retrogradă. Ca urmare a înlăturării influenței inervației simpatice asupra sfincterelor precapilare și a

dezvoltării hipoxiei de tip circulator, însoţită de eliberarea substanţelor vosodilatatoare (acetilcolină, bradikinină, histamină, serotonină), are loc creşterea numărului de capilare funcţionale.

Administrarea intravenoasă a hexametoniului la şobolani în doză de 20 mg/kg a fost însoţită de scăderea pronunţată a presiunii arteriale. În aceste condiţii, aplicarea a 3-4 picături de soluţie de profetur în diluţie de 1:5000 pe mezoapendixul şobolanilor s-a soldat cu constricţia evidentă, până la valori aproximativ egale cu cele iniţiale, a arteriolelor de ordinele II, III şi metarteriolelor, care anterior au fost dilatate de către hexametoniu (tab. 39). A crescut şi viteza liniară a fluxului sangvin, circulaţia a devenit laminară. Numărul de capilare funcţionale s-a micşorat, iar diametrul venulelor şi viteza fluxului sangvin prin ele nu au suferit modificări importante. Profeturul, aplicat local în diluţie de 1:5000, nu a modificat presiunea arterială. S-a determinat majorarea peristaltismului porţiunilor adiacente de intestin.

Tabelul 39

Influenţa asocierii profeturului (local, 1:5000) cu hexametoniul (20 mg/kg) asupra diametrului vaselor terminale şi numărului de capilare funcţionale ale mezoapendixului şobolanilor în corelaţie cu tensiunea arterială

Obiectul cercetat		Valorile iniţiale	După 1 min. de la administrarea hexametoniului	După 2 min. de la aplicarea profeturului	După 5 min. de la spălarea lui
Diametrul vaselor (µm)	Arteriole de ordinul II	34±0,8	42±0,6**	33±0,8*	42±0,6
	Arteriole de ordinul III	25±0,9	33±0,6**	25±0,8*	33±0,6
	Metarteriole	15±0,8	23±0,7**	15±0,9*	23±0,7
	Venule	38±2,4	39±2,2	38±2,3	38±2,7
Numărul de capilare funcţionale		13±1	18±0,6**	9±0,9*	17±0,5
Tensiunea arterială (mmHg)		119±3,0	72±2,1**	74±3,0	72±2,4

Notă: ** – $p<0,05$, comparativ cu valorile iniţiale;
* – $p<0,05$, comparativ cu valorile înregistrate după administrarea hexametoniului.

După 3-5 minute de la spălarea substanţei, diametrul arteriolelor şi metarteriolelor s-a majorat, apropiindu-se de cel de după administrarea hexametoniului. Fluxul sangvin, care după administrarea profeturului era laminar, a devenit lent, cu dispersarea elementelor sangvine figurante. La administrarea repetată a derivatului izotioureic s-au determinat aceleaşi modificări.

Prin urmare, aplicarea soluţiei de profetur în diluţie de 1:5000 în condiţii obişnuite nu modifică microcirculaţia, pe când administrarea pe fundalul blo-

cării ganglionilor vegetativi cu hexametoniu se soldează cu constricția evidentă a arteriolelor și metarteriolelor, sporirea vitezei laminare a fluxului sangvin și micșorarea numărului de capilare funcționale.

Gradul de micșorare a diametrului vaselor patului microcirculator la aplicarea profeturului în diluție de 1:5000 pe fundalul acțiunii hexametoniului a fost aproximativ identic cu cel obținut la administrarea profeturului în diluție de 1:500 în condiții obișnuite. Faptul că concentrația de 1:5000, ineficientă în condiții obișnuite, a devenit eficientă pe fundal de hexametoniu, sugerează că sensibilitatea vaselor patului microcirculator al mezoapendixului de șobolan față de profetur crește pe fundalul denervării farmacologice a lor cu hexametoniu.

În altă serie de experimente a fost studiată acțiunea pofeturului administrat intravenos în doza de 20 mg/kg pe fundalul acțiunii hexametoniului (20 mg/kg). Administrarea hexametoniului a fost însoțită de scăderea presiunii arteriale cu 37% și de modificări ale microcirculației deja descrise (tab. 40, figura 36) (Corețchi I., 2014). Administrarea profeturului a dus la creșterea rapidă a presiunii arteriale cu 102% față de valoarea înregistrată pe fundal de hexametoniu. Sub acțiunea profeturului a avut loc constricția arteriolelor de ordinele II, III și a metarteriolelor, dilatate anterior de către hexametoniu, cu 31, 34 și, respectiv, 35% (tab. 40, figura 36). Viteza fluxului sangvin s-a mărit, devenind mai laminar. Cu 32% s-a micșorat numărul capilarelor funcționale.

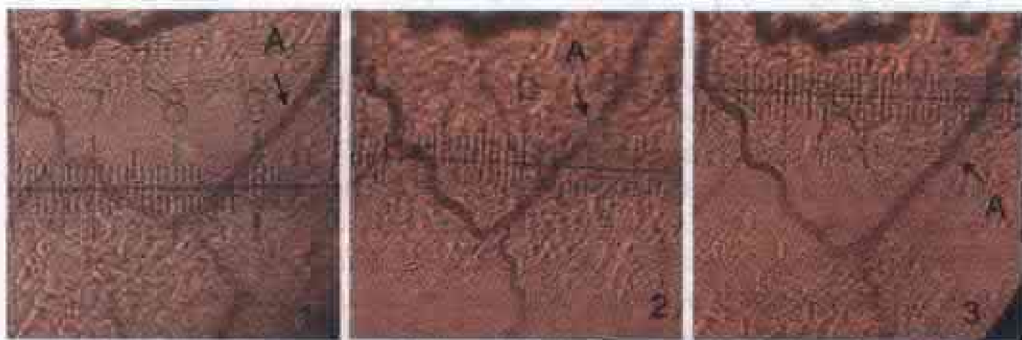


Fig. 36. *Modificările patului microcirculator la administrarea intravenoasă a profeturului în doza de 20 mg/kg pe fundalul acțiunii hexametoniului (20 mg/kg) (1 unitate micrometru – 16,6 μm): 1 – până la administrare; 2 – după 1 min. de la administrarea hexametoniului; 3 – după 10 min. de la administrarea profeturului; A – arteriolă*

Diametrul venulelor și fluxul sangvin prin ele nu au suferit careva modificări. S-a determinat sporirea peristaltismului intestinului. La compararea datelor obținute în această serie de experimente cu cele obținute la cercetarea acțiunii profeturlui administrat intravenos în doza de 20 mg/kg în condiții obișnuite, s-a determinat constricția mai pronunțată a arteriolelor de ordinele II și III, ceea ce sugerează că sensibilitatea vaselor față de profeturul administrat intravenos sporește pe fundalul denervării lor farmacologice cu hexametoniu.

Tabelul 40

Influența asocierii profeturului (20 mg/kg) cu hexametoniu (20 mg/kg) asupra diametrului vaselor terminale și numărului de capilare funcționale ale mezoapendixului șobolanilor în corelație cu tensiunea arterială

Obiectul cercetat		Valorile inițiale	După 1 min. de la administrarea hexametoniului	După administrarea profeturului (în minute)					
				1	5	10	20	30	50
Diametrul vaselor (µm)	Arteriole de ordinul II	35±0,7	46±0,8**	32±1,6*	33±1,2*	31±1,1*	35±0,6*	35±0,6*	35±0,6*
	Arteriole de ordinul III	25±0,6	35±0,5**	23±1,1*	22±1,2*	23±0,7*	24±0,9*	25±0,8*	25±0,6*
	Metarteriole	16±0,5	26±0,8**	17±0,9*	17±1,1*	18±1,2*	18±0,6*	18±0,6*	18±0,6*
	Venule	39±2,5	40±1,7	38±3,2	39±2,8	39±3,2	39±1,7	39±1,9	39±3,6
Numărul de capilare funcționale		14±1	19±0,6**	13±0,6*	13±0,6*	13±0,6*	14±0,6*	14±0,6*	15±0,6*
Tensiunea arterială (mmHg)		108±3,2	69±4,1**	140±4,5*	140±4*	146±5,1*	147±3,8*	141±4*	142±4,3*

Notă: ** – p<0,05, comparativ cu valorile inițiale;

* – p<0,05, comparativ cu valorile înregistrate după administrarea hexametoniului.

Generalizând rezultatele cercetărilor efectuate, Ghicavîi V. și coaut. (2010) afirmă că, la administrarea profeturului, crește nu doar tensiunea arterială, ci și tonusul vaselor arteriale. Micșorarea diametrului arteriolelor și metarteriolelor se asociază cu majorarea vitezei fluxului sangvin prin ele și cu micșorarea numărului capilarelor funcționale. Acțiunea profeturului asupra vaselor patului microcirculator se manifestă indiferent de calea de administrare – aplicare topică sau intravenos. Administrarea consecutivă a hexametoniului și profeturului exercită o influență pronunțată asupra vaselor terminale ale patului vascular și asupra fluxului sangvin în el.

Astfel, aplicarea profeturului în diluția de 1:5000 în condiții de blocare a ganglionilor vegetativi exercită aproape aceeași acțiune ca și la aplicarea substanței în diluția de 1:500 în condiții obișnuite, iar administrarea intravenoasă a profeturului pe fundal de hexametoniu s-a soldat cu restabilirea valorilor tensiunii arteriale și constricția vaselor patului microcirculator. În acest caz, ca urmare a blocării ganlionilor vegetativi și, consecutiv, a majorării sensibilității vaselor la profetur, acțiunea vasopresoare este mai evidentă decât la administrarea intravenoasă a profeturului în condiții obișnuite. Vasele precapilare,

dilatate ca urmare a acțiunii hexametoniului, iarăși se constrictă, atingându-se valorile inițiale. Fluxul sangvin prin ele devine rapid și uniform, se apropie de valoarea inițială normală și numărul capilarelor funcționale (Corețchi I., 2012).

Influența izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului asupra regimului de oxigenare. Corețchi I. și coaut. (2014) a determinat că utilizarea profeturului a fost însoțită de micșorarea consumului oxigenului de către organismul animalelor (fig. 37). Astfel, la al 10-lea și al 30-lea minute, acest indice a fost cu 23-24% mai mic decât cel inițial. Valoarea indicelui a continuat să scadă, la al 60-lea minut fiind de 69% față de cea predecesoare administrării. Scăderea maximă a consumului oxigenului de către organism – cu 36% – s-a determinat la al 90-lea minut de monitorizare. Până la finele experimentelor valoarea acestui indice s-a menținut mai mică față de cea inițială. La al 120-lea minut, animalele consumau cu 31% mai puțin oxigen decât până la utilizarea derivatului alchilizotioureic. Hexametoniul exercită o acțiune bifazică asupra consumului de oxigen al organismului – inițial îl mărește (min. 10-30), apoi îl micșorează (fig. 37) (Гикавый В.И., 1972; Corețchi I., 2014). Majorarea maximă a consumului oxigenului de către organismul animalelor a fost determinată la al 10-lea minut după administrarea substanței hipotensive, când acesta a depășit valoarea inițială cu 10%. La al 30-lea minut, indicele era mai mare cu 8% decât valoarea predecesoare administrării. Majorarea inițială a consumului de oxigen sub acțiunea ganglioblocantului poate fi explicată prin dezvoltarea dispneei ca reacție compensatoare la hipotensiunea provocată de el (Duffin, 2005). Începând cu al 60-lea minut, s-a determinat debutul fazei a doua – de micșorare a consumului oxigenului de către organism. La această etapă el a fost cu 16% mai mic decât valoarea inițială, iar la înregistrările ulterioare (la al 90-lea și al 120-lea minute), respectiv, cu 18% și 21%.

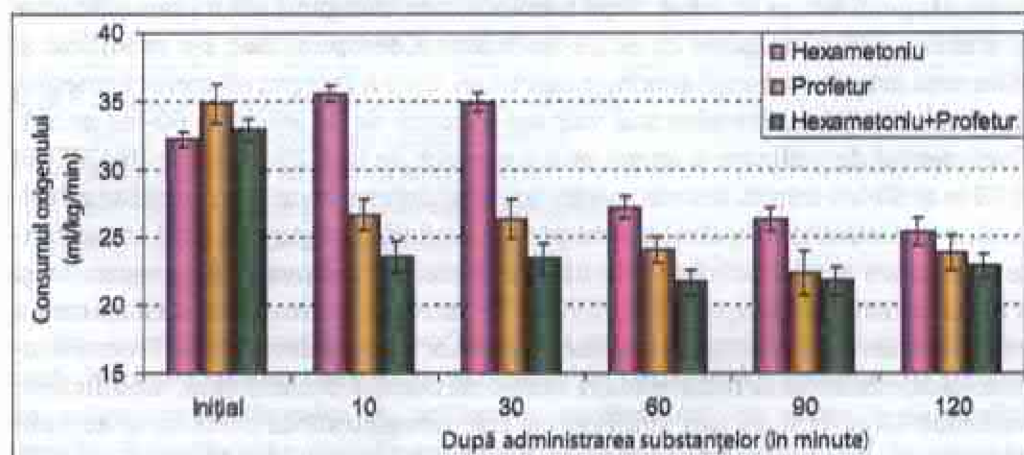


Fig. 37. *Acțiunea profeturului, hexametoniului și asocierii lor asupra consumului oxigenului de către organism*

Administrarea combinată a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului cu hexametoniu a fost însoțită de micșorarea pronunțată a consumului oxigenului de către organismul animalelor (fig. 37). Deja la al 10-lea și al 30-lea minute după utilizarea substanțelor, indicele s-a micșorat cu 28-29%. În această serie de experimente, scăderea maximă a consumului oxigenului – cu 34%, comparativ cu valoarea predecesoare administrării – a fost determinată la al 60-lea și al 90-lea minute. La finele monitorizării, animalele consumau cu 30% mai puțin oxigen comparativ cu valorile inițiale. Se evidențiază că folosirea combinată a acestor substanțe a exclus prima fază de majorare a consumului oxigenului de către hexametoniu, ceea ce se explică prin faptul că profeturul a preîntâmpinat hipotensiunea arterială (Corețchi I., 2012).

Modificarea oxigenării sangvine sub acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului. Acțiunea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului în doza de 5 mg/kg asupra valorilor tensiunii arteriale (TA) și oxigenării sângelui arterial și venos în condiții de normotensiune și hipotensiune arterială acută, provocată prin blocarea ganglionilor vegetativi cu hexametoniu (10 mg/kg), a fost studiată pe pisici, anesteziate prin administrarea intraperitoneală a sol. de 30% uretan în doza de 1-1,2 g/kg, în condiții de respirație cu aer atmosferic (Corețchi I., 2014). În condiții obișnuite, valoarea inițială a oxihemoglobinei sângelui arterial a constituit 91,96% (tab. 41).

La al doilea minut după administrarea derivatului izotioureic, ea nu a suferit modificări semnificative, înregistrările ulterioare relatând o majorare nesemnificativă – cu cel mult 93,77% la al 45-lea minut. Gradul inițial de oxigenare a sângelui venos a fost de 69%. Profeturul a micșorat concentrația oxihemoglobinei sângelui venos imediat după administrare, atingând valori semnificative și stabile (63%) începând cu al 15-lea minut. Corespunzător, s-a modificat și diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei, care a început să crească imediat după administrare, înregistrând valoare maximă de 30,8% la al 60-lea minut. Coeficientul de utilizare a oxigenului a crescut de la 0,25 (valoare inițială) la 0,33 la al 60-lea minut. Aceste modificări sunt determinate de capacitatea derivaților izotioureici de a diminua respirația tisulară a organelor vital-importante ca urmare a modificărilor activității aparatelor cardiovascular, respirator și a metabolismului (Бакуля М.Ф., 1972). Pe întreaga perioadă de desfășurare a experimentelor, frecvența mișcărilor respiratorii nu a suferit variații semnificative. La administrarea intravenoasă unimomentană a profeturului, modificările valorilor TA și FCC au fost similare cu cele înregistrate la cercetarea acțiunii hipertensive a derivatului alchilizotioureic. La al doilea minut după administrarea intravenoasă a izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului, TA a crescut rapid de la 113 mmHg la 156 mmHg și a fost menținută la valori înalte (cu 38-13%

comparativ cu valoarea inițială) semnificative statistic pe întreaga durată de derulare a experimentelor. La al doilea minut după administrarea profeturului, FCC a scăzut cu 11% față de valoarea inițială, manifestând ulterior o tendință de creștere nesemnificativă (tab. 41).

Tabelul 41

Influența profeturului (5 mg/kg) asupra valorilor unor parametri ai oxigenării sangvine, FR, TA și FCC (n=13)

Parametrii cercetați		Valorile inițiale	După administrarea profeturului (în minute)				
			2	15	30	45	60
HbO_2 A	M	91,96	91,95	92,96	93,46	93,77	93,73
	±m	±1,47	±1,24	±1,15	±0,96	±1,15	±1
HbO_2 V	M	69	66,77	63,5*	63,04*	63,9*	62,9*
	±m	±0,9	±1,4	±0,9	±1,1	±0,98	±0,65
DAV	M	22,96	25,19	29,46*	30,42*	29,85*	30,8*
	±m	±1,62	±1,56	±1,13	±1,47	±1,39	±1
kO_2	M	0,25	0,27	0,32*	0,32*	0,32*	0,33*
	±m	±0,015	±0,016	±0,01	±0,014	±0,013	±0,008
FR	M	54,61	57,35	53,93	57,63	59,35	58,69
	±m	±5,68	±6,59	±6,33	±7,33	±6,9	±5,99
TA	M	113,52	156,62**	155,7**	150,54**	140,46**	128,31*
	±m	±5,51	±6,49	±4,93	±4,68	±5,83	±6,64
FCC	M	188,38	167,23	208,61	210,07	205,92	201,38
	±m	±12,35	±11,28	±12,54	±10,13	±10,32	±11,7

Notă: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$, comparativ cu valorile inițiale;
HbO_2A – gradul de oxigenare a sângelui arterial;
HbO_2V – gradul de oxigenare a sângelui venos;
DAV – diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei;
kO_2 – coeficientul de utilizare a oxigenului;
FR – frecvența respirației.

La cercetarea acțiunii profeturului prin administrarea unimomentană intravenoasă la șobolani în doza de 20 mg/kg asupra regimului de oxigenare a sângelui cu utilizarea analizatorul de gaze și electroliți IrmaTruPointBloodAnalysisSystem concentrația oxihemoglobinei în sângele arterial a înregistrat o tendință nesemnificativă de creștere, atingând maximumul de 97,53% la al 30-lea minut (tab. 42) (Corețchi I., 2014).

Concomitent, s-a determinat scăderea concentrației oxihemoglobinei în sângele venos – de la 83% (valoarea inițială) la 66,99% la al 15-lea minut după administrarea substanței cercetate, devenind semnificativă la minutul al 30-lea (66,13%). Diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei a înregistrat o creștere de 126% și 133% la al 15-lea și, respectiv, al 30-lea minut după administrarea profeturului (tab. 42) și coeficientul de utilizare a oxigenului s-a majorat de la 0,14 până la 0,31 la al 15-lea minut și 0,32 la ultima etapă de înregistrare. Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial a manifestat o tendință mai pronunțată de majorare, comparativ cu concentrația oxihemoglobinei respective. Aceasta a sporit cu 9% față de valoarea inițială la al 15-lea minut și a atins valoarea maximă (cu 20,5% mai mult decât cea inițială) la al 30-lea minut. Pe de altă parte, pO_2 în sângele venos s-a micșorat cu 32% și 36%, respectiv, la al 15-lea și al 30-lea minute. Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial s-a micșorat de la 42,3 mmHg până la 35,9 mmHg la al 15-lea minut și 32,85 mmHg la al 30-lea minut. pCO_2 a sângelui venos s-a micșorat cu aproximativ 6% la al 15-lea minut, menținându-se la acest nivel pe întreaga durată de desfășurare a experimentelor (tab. 42). Nivelul hematocritului în sângele arterial a manifestat o tendință de creștere, iar în cel venos – de scădere nesemnificativă pe parcursul desfășurării experimentelor. La fel s-au modificat și valorile calculate ale conținutului total de hemoglobină (tab. 42). Modificările hematocritului și conținutului total de hemoglobină pot fi determinate de efectele hemodinamice ale profeturului. Astfel, creșterea nivelului hematocritului în sângele arterial poate fi provocată de mobilizarea rezervelor sangvine din depouri, ca urmare a vasoconstricției. Influența profeturului asupra gazelor sangvine, manifestată atât prin majorarea pO_2 în sângele arterial, care corelează cu evoluția saturației cu oxigen, cât și prin micșorarea pCO_2 în sângele arterial, reflectă modificările respiratorii (creșterea amplitudini respirațiilor cu sporirea gradului de oxigenare sangvină și de difuzare a CO_2 din sânge în alveole) și ale hemodinamicii pulmonare (creșterea presiunii pulmonare de perfuzie și a fluxului sangvin pulmonar), determinate de derivatul cercetat.

Sporirea difuziunii din sânge a CO_2 în pulmoni la fel poate contribui la majorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial, prin micșorarea concentrației ionilor de hidrogen, secundară scăderii concentrației acidului carbonic, și, consecutiv, prin deplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Un fenomen opus se determină în țesuturile periferice, unde creșterea concentrației CO_2 și a ionilor de hidrogen deplasează curba de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta, facilitând cedarea oxigenului țesuturilor. Acest fenomen poate explica micșorarea saturației oxihemoglobinei în sângele venos, determinate de profetur.

Tabelul 42

Influența profeturului (20 mg/kg) asupra unor parametri ai oxigenării sangvine, valorilor hematocritului și hemoglobinei totale la șobolani (n=7)

Parametrii cercetați		Inițial	După administrarea profeturului (în minute)	
			15	30
$SatO_2$ A	M	96,43	97,37	97,5
	±m	±0,91	±0,38	±0,57
$SatO_2$ V	M	83	66,99	66,13*
	±m	±4,43	±6,99	±6,69
DAV	M	13,43	30,39	31,4*
	±m	±4,53	±7,28	±6,29
kO_2	M	0,138	0,31	0,32*
	±m	±0,046	±0,073	±0,066
pO_2 A	M	88,9	97,2	107,18
	±m	±6,83	±6,57	±15,05
pO_2 V	M	56,41	38,34	36,1
	±m	±9,59	±5,17	±3,28
pCO_2 A	M	42,3	35,9	32,85
	±m	±3,61	±2,72	±2,92
pCO_2 V	M	53,43	50,37	50,73
	±m	±3,87	±2,85	±3,67
Hematocritul sângelui arterial (%)	M	37,84	38,13	41,32
	±m	±2	±1,79	±5,97
Hematocritul sângelui venos (%)	M	41,51	37,44	38,35
	±m	±1,89	±2,5	±1,5
Hemoglobina totală a sângelui arterila (g/dl)	M	12,86	12,97	14,07
	±m	±0,69	±0,6	±2,03
Hemoglobina totală a sângelui venos (g/dl)	M	14,13	12,74	13,03
	±m	±0,65	±0,86	±0,51

Notă: * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$, comparativ cu valorile inițiale; $SatO_2$ A – gradul de oxigenare a sângelui arterial; $SatO_2$ V – gradul de oxigenare a sângelui venos; DAV – diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei; kO_2 – coeficientul de utilizare a oxigenului; pO_2 A, pO_2 V – presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial și venos; pCO_2 A, pCO_2 V – presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial și venos.

La cercetarea experimentală a acțiunii profeturului asupra valorilor oxigenării sângelui arterial și venos în condiții de hipotensiune provocată prin blocarea ganglionilor vegetativi cu hexametoniu la pisici, s-a determinat că gangliobiocantul provoacă o creștere nesemnificativă a valorilor oxihemoglobinei în sângele arterial și scăderea lor în sângele venos, cu modificări corespunzătoare ale diferenței artero-venoase și coeficientului de utilizare a oxigenului (tab. 43)

(Corețchi I., 2014). Creșterea oxigenării sângelui arterial după administrarea hexametoniului denotă sporirea oxigenării lui în pulmoni, probabil ca urmare a creșterii amplitudinii mișcărilor respiratorii. Posibil, un rol important îl au și modificările circulației pulmonare, ce se dezvoltă în urma administrării ganglioblocantului: scăderea tensiunii arteriale pulmonare, a tonusului vaselor pulmonare și a vitezei fluxului sangvin în ele. Hexametoniul produce hipoxie de tip hipocirculator datorită micșorării rezistenței vasculare periferice, debitului cardiac, presiunii arteriale și a vitezei liniare de circulație (Гикавый В.И., 1987).

Tabelul 43

Influența asocierii profeturului (5 mg/kg) cu hexametoniul (10 mg/kg) asupra valorilor unor parametri ai oxigenării sângelui, FR, TA și FCC (n=11)

Parametrii cercetați		Valorile inițiale	După 2 minute de la administrarea hexametoniului	După administrarea profeturului (în minute)				
				2	15	30	45	60
HbO_2A	M	93,27	94,82	93,82	94,05	94,63	94,5	94,73
	±m	±0,79	±0,72	±0,78	±0,87	±0,77	±0,69	±0,77
HbO_2V	M	72,55	75,09	71,09	66,95*	71,45	69,09	69,77
	±m	2,48	±2,76	±2,34	±2,8	±3,14	±2,91	±2,85
DAV	M	20,72	19,73	22,73	27,09*	23,18	25,4	24,95
	±m	2,53	±2,72	±2,53	±2,9	±3,35	±3,02	±3,07
kO2	M	0,2219	0,21	0,24	0,29*	0,24	0,27	0,26
	±m	0,0266	±0,03	±0,03	±0,03	±0,03	±0,03	±0,03
FR	M	51,42	45,53	63,44	66,68	62,67	57,3	51,74
	±m	11,41	±8,68	±10,44	±11,05	±11,82	±9,82	±7,74
TA	M	118,7	56,09**[1]	108,1**	111,4**	114,8**	116,2**	114,5**
	±m	5,98	±5,14	±8,57	±7,58	±7,46	±7,02	±7,89
FCC	M	193,5	170,6	174,2	182,9	190	195,3	202
	±m	13,65	±7,3	±5,44	±7,87	±6,31	±9,21	±10,67

Notă: * – p<0,05; ** – p<0,001, comparativ cu valorile obținute după administrarea hexametoniului; **[1] – p<0,001, comparativ cu valorile inițiale; HbO_2A – gradul de oxigenare a sângelui arterial; HbO_2V – gradul de oxigenare a sângelui venos; DAV – diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei; kO_2 – coeficientul de utilizare a oxigenului; FR – frecvența respirației.

Utilizarea profeturului pe fundalul acțiunii ganglioblocantului s-a soldat cu micșorarea concentrației oxihemoglobinei în sângele venos (tab. 43) (Corețchi I.,2012). Creșterea DAV și kO_2 este o urmare a scăderii concentrației oxihemoglobinei în sângele venos. Diferența arterio-venoase a oxihemoglobinei și co-

eficientul de utilizare a oxigenului sub acțiunea profeturului pe fundalul blocadei ganglionare s-a modificat mai puțin, comparativ cu cele înregistrate la utilizarea separată a profeturului. Fenomenul poate fi explcat atât prin modificările indicilor hemodinamicii – creşterea rezistenței vasculare periferice şi a debitului cardiac, cât şi prin acțiunea asociată a substanțelor asupra respirației tisulare. După administrarea hexametoniului, frecvența respirației s-a micşorat nesemnificativ (cu 11%), iar profeturul a determinat mărirea valorii indicelui. Modificările TA şi FCC, înregistrate în aceste experimente, au fost similare celor obținute la cercetarea acțiunii antihipotensive a derivatului izotioureic. Astfel, la administrarea intravenoasă a hexametoniului s-a determinat o scădere semnificativă a valorilor tensiunii arteriale – cu 53% față de valoarea inițială. În acelaşi timp, şi FCC a manifestat o tendință de scădere. La al 2-lea minut după administrarea derivatului alchilizotioureic, TA a crescut cu 93%, comparativ cu valoarea precedentă, maximumul fiind atins la al 45-lea minut (116 mmHg). Concomitent, se remarcă o tendință de stabilizare a valorilor presiunii arteriale pe parcursul experimentelor (tab. 43).

Corețchi I. şi coaut. (2014) au cercetat şi influența asocierii profeturului cu hexametoniul asupra parametrilor echilibrului gazos la şobolani (tab. 44). Colectarea probelor probelor de sânge, utilizate pentru a determina acțiunea hexametoniului asupra echilibrului gazos, s-a efectuat după 10 minute de la administrarea acestuia. Acest interval de timp este suficient pentru dezvoltarea modificărilor compensatorii ale echilibrelor gazos şi acido-bazic în cadrul hipotensiunii arteriale acute (Adrogue, 2009).

La al 10-lea minut după administrare, hexametoniul a determinat scăderea concentrației oxihemoglobinei în sângele arterial cu 3%, în timp ce concentrația oxihemoglobinei în sângele venos a scăzut mai pronunțat – cu 12% (tab. 44). Utilizarea derivatului alchilizotioureic pe fundalul acțiunii ganglioblocantului a determinat menținerea valorilor anterioare ale concentrației oxihemoblobinei în sângele arterial. În acelaşi timp s-a determinat micşorarea cu 27% a concentrației oxihemoglobinei în sângele venos, comparativ cu valoarea înregistrată după administrarea hexametoniului. Diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei la al 10-lea minut după administrarea hexametoniului s-a mărit cu 32%, iar la al 15-lea minut după utilizarea profeturului pe fundalul hipotensiunii arteriale acute, valoarea acestui indice s-a majorat cu 71% față de cea înregistrată anterior.

Administrarea hexametoniului a determinat scăderea presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial (cu 14%) şi venos (cu 30%) (tab. 44). Concomitent, a scăzut şi pCO_2 arterial, iar mărirea pCO_2 venos a crescut. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul, pe fundalul acțiunii ganglioblocantului, a determinat o creştere a pO_2 în sângele arterial de 6% față de valoarea anterioară, şi o scădere a pCO_2 în sângele arterial de 5%. Concomitent, pO_2 în sângele venos a continuat

să se micșoreze, fiind mai mică cu 43% la al 15-lea minut după administrare, simultan determinându-se reducerea intensități creșterii pCO_2 în aceeași fracție sangvină, aceasta mărindu-se cu doar 4%. (Corețchi I., 2012).

Tabelul 44

Influența asocierii profeturului cu hexametoniul în doze de 20 mg/kg asupra unor parametri ai oxigenării sanguine, TA, FCC și FR la șobolani (n=7)

Parametrii cercetați		Valorile inițiale	La a 10-a minută după administrarea hexametoniului	La a 15-a minută după administrarea profeturului
$SatO_2$ A	M	96,69	94	94,04
	±m	±0,76	±1,31	±1,33
$SatO_2$ V	M	77,06	68,06	49,51
	±m	±5,66	±6,6	±4,13
DAV	M	19,63	25,94	44,53
	±m	±5,41	±7,26	±5,05
kO_2	M	0,204	0,273	0,471
	±m	±0,056	±0,075	±0,05
pO_2 A	M	90,83	78,14	82,87
	±m	±12,79	±6,96	±9,65
pO_2 V	M	64,64	45,44	26,06
	±m	±17,03	±8,11	±2,25
pCO_2 A	M	42,23	40,91	38,77
	±m	±2,51	±1,97	±2,85
pCO_2 V	M	48,31	51,99	54,13
	±m	±2,9	±2,48	±2,46
TA	M	115,14	55,29**	107,14**ǀ
	±m	±11,65	±7,2	±9,86
FCC	M	350,57	317,57	311,86
	±m	±46,49	±18,99	±25,21
FR	M	89,29	84,14	80
	±m	±9,17	±12,98	±2,66

Notă: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$, comparativ cu valorile inițiale;
*ǀ – $p<0,05$, **ǀ – $p<0,001$, comparativ cu valorile obținute după administrarea hexametoniului;
$SatO_2$ A – gradul de oxigenare a sângelui arterial; $SatO_2$ V – gradul de oxigenare a sângelui venos; DAV – diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei; kO_2 – coeficientul de utilizare a oxigenului; pO_2 A, pO_2 V – presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial și venos; pCO_2 A, pCO_2 V – presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial și venos

Influența izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului asupra echilibrelor acido-bazic și electrolitic. Influența profeturului (20 mg/kg) și asocierii lui cu hexametoniul (20 mg/kg) la administrarea intravenoasă asupra parametrilor echilibrelor gazos, acido-bazic și electrolitic sangvini a fost cercetată la șobolani anesteziați cu tiopental de sodiu în doza de 30-50 mg/kg (Ghicavîi V., 2015; Coreţchi I. 2014). Cu ajutorul analizatorului de gaze și electroliți sangvini IRMA TRUpoint Blood Analysis System și cu utilizarea cartușelor tip CC sau BG au fost înregistrați următorii indici: pH, Na^+, K^+, iCa, Hct (hematocritul), HCO_3^- (concentrația anionului bicarbonat), TCO_2 (cantitatea totală a CO_2), BEb (excesul de baze sangvin), BEecf (excesul de baze a lichidului extracelular), tHb (hemoglobina totală). În baza valorilor oxihemoglobinei, s-au calculat diferența arterio-venoasă a oxihemoglobinei și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aorta-vena cavă posterioară. Probele de sânge venos și arterial, în volum de 0,2 ml, au fost colectate prin catetere plasate în aortă și vena cavă posterioară. Parametrii cercetați au fost înregistrați până la administrarea substanțelor cercetate și la diferite perioade de timp după administrare. Valoarea inițială a pH în sângele arterial a constituit 7,457±0,031. La al 15-lea minut după administrarea derivatului alchilizotioureic, valoarea pH în sângele arterial a demonstrat o creștere până la 7,472±0,024, iar la al 30-lea minut – 7,473±0,016. Pe de altă parte, la al 15-lea minut după administrarea substanței cercetate, pH în sângele venos a crescut până la 7,399±0,018, iar la al 30-lea minut a scăzut până la 7,354±0,044 față de valoarea inițială 7,388± 0,019 (fig. 38).

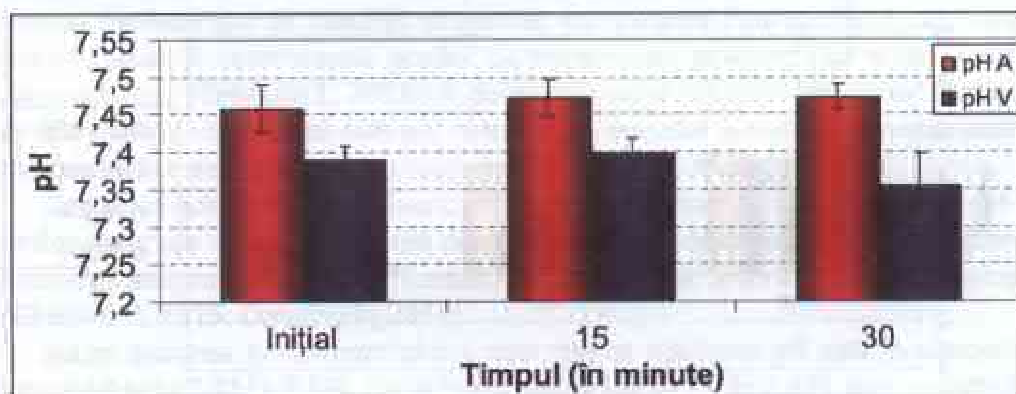


Fig. 38. *Acțiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) și în sângele venos (pH V)*

Nivelul HCO_3^- în sângele arterial s-a micșorat de la 29,09 mmol/l până la 25,7 mmol/l la al 15-lea minut și până la 24,03 mmol/l la al 30-lea minut, iar în sângele venos – de la 31,66 mmol/l până la 30,57 mmol/l și, respectiv, 27,83 mmol/l. Modificarea concentrației bicarbonatului a corelat cu scăderea concentrației CO_2 total (fig. 39).

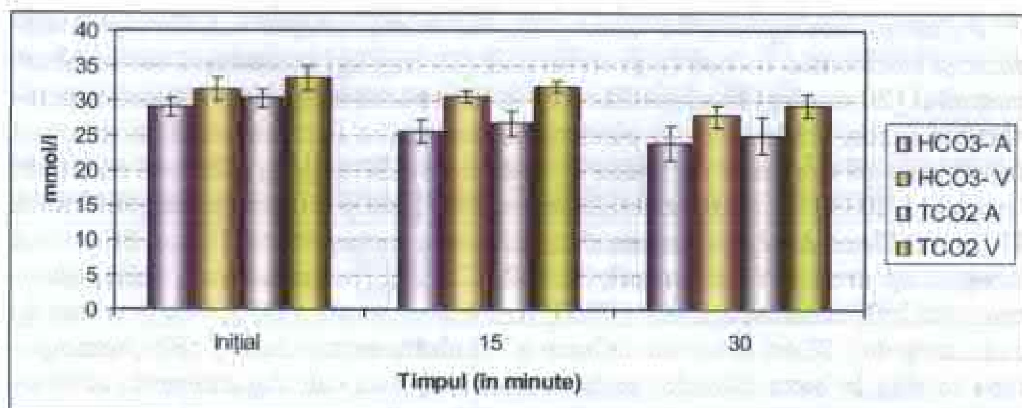


Fig. 39. *Acțiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra concentrației anionului bicarbonat (HCO_3^-) și a bicarbonatului total (TCO_2) în sângele arterial (A) și venos (V)*

Excesul de baze sangvin și a lichidului extracelular, atât în sângele venos, cât și în cel arterial, a demonstrat o tendință de micșorare în perioada derulării experimentelor (fig. 40). Astfel, BEb a sângelui arterial a scăzut cu 49% la al 15-lea minut și cu 76% la al 30-lea minut, iar a celui venos – cu 12% și, respectiv, 73%, față de valorile inițiale. Concomitent, BEecf în sângele arterial a înregistrat o scădere de 60% la al 15-lea minut și cu 92% la al 30-lea minut după administrarea profeturului, comparativ cu 15% și 66% respectiv în sângele venos.

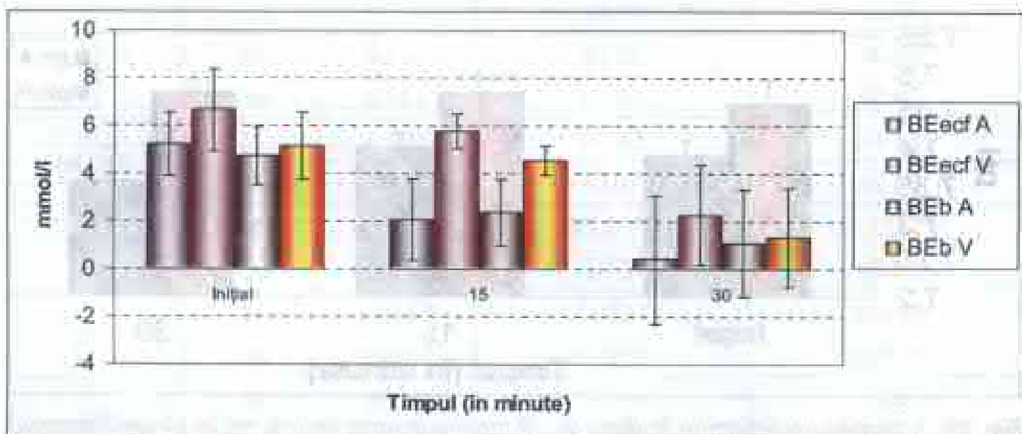


Fig. 40. *Acțiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra excesului de baze sangvin (BEb) și a lichidului extracelular (BEecf) în sângele arterial (A) și venos (V)*

În tabelul 45 este prezentată influența profeturului asupra concentrației unor ioni în sânge. Derivatul izotioureic a determinat diminuarea nesemnificativă a concentrației Na^+ atât în sângele arterial, cât și în cel venos, aceasta

menţinându-se în limitele valorilor normale. Concentraţia ionilor de potasiu s-a majorat nesemnificativ în ambele fracţii sangvine, în medie cu 7,3% la al 15-lea minut şi cu 20,9% la al 30-lea minut în sângele venos faţă de 9,3% şi, respectiv, 23,8% în cel arterial, comparativ cu valorile iniţiale.

Tabelul 45

Acţiunea profeturului în doza de 20 mg/kg asupra concentraţiei unor ioni (mmol/l) în sângele arterial şi în cel venos

Ionii cercetaţi	Fracţia sângelui	Valorile iniţiale	După administrarea profeturului (în minute)	
			15	30
Na^+	arterial	151,1±1,43	148,9±2,16	148,1±2,23
	venos	150,93±1,5	148,83±2,65	147±1,5
K^+	arterial	4,32±0,196	4,72±0,225	5,35±0,485
	venos	4,49±0,129	4,82±0,32	5,43±0,73
iCa	arterial	1,26±0,076	1,247±0,064	1,253±0,0563
	venos	1,363±0,0228	1,25±0,064	1,224±0,0728

Notă: importanţă statistică nesemnificativă.

Concentraţia calciului ionizat în sângele arterial s-a micşorat la al 15-lea minut cu 1% şi la al 30-lea minut – cu 0,56% faţă de valorile iniţiale.

În sângele venos, concentraţia calciului ionizat la al 15-lea minut era cu 8,3% mai mică decât nivelul iniţial, iar la al 30-lea minut – cu 10,2%. La utilizarea profeturului în condiţii obişnuite, micşorarea concentraţiei calciului ionizat poate fi determinată posibil de micşorarea gradientului membranar electrochimic (Coreţchi I., 2014) şi de mecanismul acţiunii derivaţilor izotioureici. Aceştia stimulează influxul calciului în muşchii netezi prin mecanisme independente de receptorii membranari (Stratu E., 2000, 2001).

Deoarece echilibrul acido-bazic are un rol important în evoluţia hipotensiunilor arteriale acute, un interes deosebit prezintă cercetarea influenţei profeturului asupra acestuia pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice (Ghicavîi V., 2015; Coreţchi I., 2014).

Administrarea hexametoniului a determinat scăderea pH atât în sângele arterial (de la 7,41 la 7,39), cât şi în cel venos (de la 7,4 la 7,33), fapt ce indică creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen (fig. 41). La utilizarea profeturului pe fundalul hipotensiunii arteriale hexametonice s-a determinat o scădere mai puţin exprimată a pH comparativ cu valorile anterioare. Astfel, la al 15-lea minut după administrarea profeturului, pH în sângele arterial continua să rămână la valori normale, iar în sângele venos, deşi continua să scadă, intensitatea acestui proces s-a redus considerabil, valoarea sa fiind de 7,31 comparativ cu valoarea anterioară de 7,33 (fig. 41). Excesul de baze a lichidului extracelular

la administrarea hexametoniului s-a micşorat şi în fracţia sângelui arterial, şi a celui venos, atingând -1,23 şi, respectiv, 1,33, comparativ cu valorile iniţiale de 1,31 şi 4,77. Această tendinţă de micşorare, deşi redusă în intensitate, s-a înregistrat şi la al 15-lea minut după utilizarea derivatului izotioureic (fig. 42).

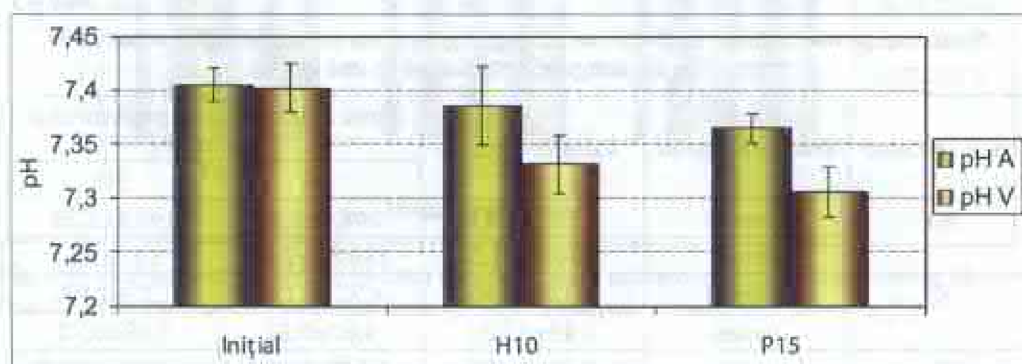


Fig. 41. *Influenţa asocierii profeturului cu hexametoniul în doze de 20 mg/kg asupra valorii pH în sângele arterial (pH A) şi venos (pH V); H10 – la al 10-lea minut după administrarea hexametoniului, P15 – la al 15-lea minut după administrarea profeturului*

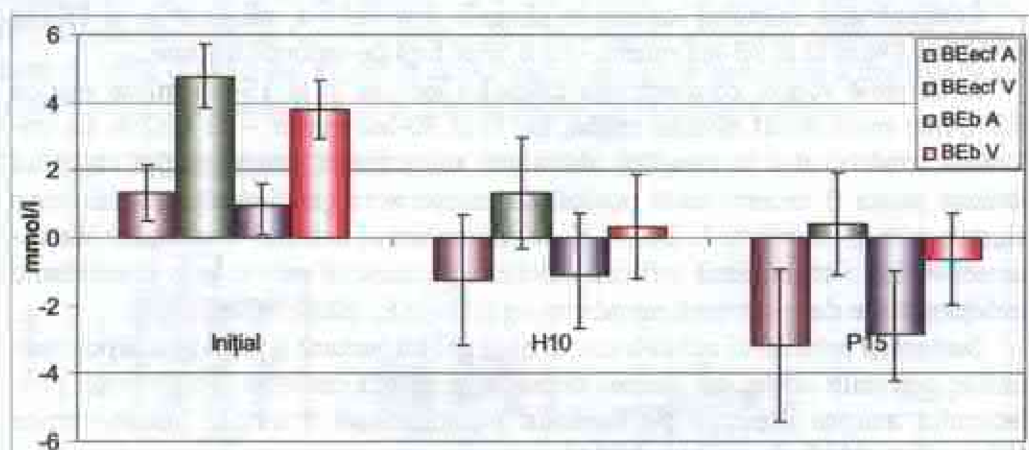


Fig. 42. *Influenţa asocierii profeturului cu hexametoniu în doze de 20 mg/kg asupra excesului de baze sangvin (BEb) şi a lichidului extracelular (BEecf) în sângele arterial (A) şi în cel venos (V); H10 – la al 10-lea minut după administrarea hexametoniului, P15 – la al 15-lea minut după administrarea profeturului*

După administrarea hexametoniului, excesul de baze a sângelui arterial s-a micşorat de aproximativ 2 ori, atingând valoarea de -1,11. Pe fundalul acţiunii asocierii ganglioblocantului cu profetur, acesta a continuat să se micşoreze, deşi cu o intensitate mai mică, la al 15-lea minut după administrarea derivatului izotioureic fiind de -2,86 (fig. 42). În acelaşi timp, ganglioplegicul a determi-

nat o diminuare importantă – de la 3,8 (valoarea inițială) până la 0,35 – a BEb sângelui venos. Deși acest indice a continuat să se micșoreze și pe fundalul acțiunii profeturului, fenomenul avea o intensitate mai mică și la al 15-lea minut valoarea BEb a constituit doar -0,63. Astfel, cercetătorii constată că excesele de baze sangvin și a lichidului extracelular scad mai intens pe fundalul acțiunii hexametoniului, iar utilizarea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului anihilează această acțiune a hexametoniului.

Modificările parametrilor echilibrelor gazos, acido-bazic și electrolitic sangvini, cauzate de administrarea izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului și a asocierii lui cu hexametoniul, reflectă atât acțiunea sa asupra indicilor hemodinamicii, cât și asupra metabolismului tisular. Creșterea tensiunii arteriale, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice, determină modificări hemodinamice și consecutiv metabolice tisulare. Aceste fenomene cauzează micșorarea gradientului membranar electrochimic, care ulterior diminuează transportul electrogen al HCO_3^- din celule. Astfel, în tubii renali proximali are loc diminuarea cotransportului $Na^+(HCO_3^-)_3$ și a efluxului anionului bicarbonat, cu scăderea secreției H^+ și a producerii HCO_3^- în celule (Silbernagl, 2010). Aceste procese ar putea explica scăderea concentrației HCO_3^- în sânge, fapt ce determină evoluția observată a conținutului CO_2 total și a excesului de baze (Corwin, 2008). În pofida micșorării concentrației ionului bicarbonat, pH în sânge nu scade, ci rămâne în limitele normei. Acest fenomen se explică prin scăderea pCO_2 și prin creșterea cantității totale de hemoglobină în sângele arterial, care, la rândul lor, contribuie la mărirea capacității sistemului tampon al hemoglobinei (Corwin, 2008; Tintinalli, 2010). Probabil, la aceasta ar putea contribui și capacitatea substanței cercetate de a accepta o anumită cantitate a ionilor de hidrogen ca urmare a prezenței în structura sa a grupării fosfit.

Tendința de scădere a concentrației calciului ionizat în sânge poate fi cauzată atât de micșorarea gradientului membranar electrochimic (Corwin, 2008), cât și de mecanismul acțiunii derivaților izotioureici, care contribuie la stimularea influxului ionilor de calciu în celulele mușchilor netezi ai vaselor prin mecanisme independente de starea receptorilor membranari (Stratu E., 2000, 2001).

4.3. Medicamente cu acțiune hipertensivă din diverse grupe

Glucocorticoizii

După cum a fost indicat anterior, alături de vasopresoare în tratamentul diferitor tipuri de şoc, în care se dezvoltă hipotensiunea arterială acută, sunt utilizaţi pe larg hormonii glucocorticoizi. Aceste preparate, alături de analogii lor sintetici, exercită o influenţă complexă şi variată asupra organismului sănătos şi bolnav. La utilizarea lor în metabolismul glucidic, proteic, lipidic şi hidro-electrolitic se dezvoltă modificări caracteristice. Ei influenţează funcţia sistemului cardiovascular (tab. 46), rinichilor, muşchilor scheletici şi a SNC. Efectele metabolice variate ale glucocorticoizilor sunt determinate de activarea unor enzime şi de inhibarea altora. Sub controlul glucocorticoizilor se găsesc creşterea şi diferenţierea unor ţesuturi, dezvoltarea reacţiilor imunologice şi inflamatoare (Юдаев Н.А., 1977).

Glucocorticoizii exercită influenţă asupra organelor şi ţesuturilor-ţintă. În trecutul apropiat la ultimele se refereau ficatul, timusul şi ţesutul limfoid. La etapa actuală, după cum indică Ю.М. Селезнев şi В.Н. Смирнов (1980), apar tot mai multe confirmări ale faptului că glucocorticoizii pot regla direct metabolismul intracelular al unui şir de organe şi ţesuturi, care anterior nu erau considerate ţinte clasice ale hormonilor scoarţei suprarenalelor. În ţesuturi şi organele-ţintă există receptori respectivi, cu care interacţionează glucocorticoizii. Interpretarea mecanismului receptoral de recunoaştere şi transfer a hormonilor steroizi în interiorul celulelor hormonsenzitive este dezvoltată în lucrările unui şir de autori (Сергеев П.В., Сейфула Р.Д., 1971; Розен В.Б., 1973; Юдаев Н.А., 1977; Розен В.Б., Смирнов А.Н., 1981).

Conform acestor interpretări, moleculele glucocorticoizilor, ca şi ale altor hormoni steroizi, pătrund prin membrană în citoplasma celulelor, unde formează un complex specific cu moleculele receptorului proteic. Acest complex devine capabil de a fi translocat din citoplasmă în nucleul celular şi interacţionează cu acceptorii nucleari. Aceasta determină modificarea activităţii aparatului genetic celular, sintetizarea unui anumit ARNm şi transferul lui la ribozomii citoplasmatici şi în final sinteza de novo a unor anumite proteine.

La etapa actuală este considerat că proteinele fixatoare de glucocorticoizi, care posedă proprietăţile receptorilor, se conţin, alături de ficat, timus şi ţesutul limfoid, în ţesutul adipos, fibroblaşti, muşchi scheletici, diferite structuri ale creierului şi în cord (Baxter, 1976; Селезнев Ю.М., Смирнов В.Н., 1980).

Datele literaturii referitoare la eficacitatea glucocorticoizilor în diferite tipuri de şoc demonstrează, că opiniile despre aceasta sunt destul de contradictorii. Aceasta poate fi explicat printr-un şir de momente. În particular, în cerce-

țări au fost utilizate diferite modele de șoc și condiții experimentale, precum și diferite preparate ale glucocorticoizilor și doze variate.

În aspect istoric, glucocorticoizii au fost utilizați în șoc în a. 1940 fără eficacitate considerabilă. În această perioadă nu existau preparate sintetice și erau utilizate extracte ale suprarenalelor, care frecvent conțineau cantități considerabile de catecolamine și concentrații variate de glucocorticoizi. Este cunoscut că conținutul ultimilor în plasmă se mărește semnificativ la influența asupra organismului a stimulilor stresanți, inclusiv a celora, care se întâlnesc în șoc. Acest fenomen este determinat de majorarea secreției acestor hormoni, care poate provoca epuizarea scoarței suprarenalelor. Dar după cum relatează Lefer și Spath (1977), în șoc practic nu se determină insuficiența scoarței suprarenalelor. Din aceasta reiese că, în tratamentul șocului, glucocorticoizii necesită a fi utilizați nu cu scopul tratamentului de substituție, dar mai curând în doze masive. Doar astfel ei pot exercita influență protectivă în șoc. Eficacitatea terapiei glucocorticoide în diferite tipuri de șoc poate fi influențată de următorii factori: tipul steroidului utilizat, doza, timpul utilizării lui, calea și viteza de administrare.

Mineralocorticoizii sunt ineficienți sau chiar înrăutățesc starea șocului (Lefer, Spath, 1977). Spre deosebire de aceștia, glucocorticoizii prelungesc viața și ameliorează starea în diferite tipuri de șoc: hemoragic (Scumer și coaut., 1970; Williams, Clermont, 1973), cardiogen (Crampton și coaut., 1972; Dietzman, Lillehei, Shatney, 1973; Малая Л.Т. și coaut., 1981), traumatic (Novelli, Mardill, Pieraccioli, 1973; Rokkanen și coaut., 1974), endotoxic (Kadowitz, Jard, 1970; Schumer, Erve, Obernolte, 1972) și în șocul, provocat de ischemia organelor cavității peritoneale (Glenn, Lefer, 1970; Odawa și coaut., 1973).

După cum a fost menționat, anterior glucocorticoizii erau utilizați în doze mici în scopul tratamentului de substituție și aceasta uneori determina rezultate pozitive sau mai frecvent efectul era discutabil. Când dozele au fost majorate, de exemplu, cortizonul a fost administrat câte 100 mg, rezultatele au devenit mai promițătoare. La etapa actuală s-a determinat că această doză se află doar la limita inferioară a dozelor eficiente. Unii cercetători au determinat că dozele optimale ale glucocorticoizilor, utilizate în tratamentul șocului, sunt 20-30 mg/kg de prednisolon sau 4-8 mg/kg de dexametason (Schumer, Erve, Obernolte, 1972; Odawa și coaut., 1973; Dietzman, Lillehei, Shatney, 1973).

Unul din cele mai importante aspecte ale utilizării preparatelor glucocorticoizilor în tratamentul șocului este timpul administrării lor. Uneori aceste substanțe erau indicate ca ultima măsură, când alte metode și proceduri de tratament erau ineficiente. Aceste cazuri erau caracterizate, în esență, prin modificări ireversibile în organism, și, evident, scontarea pe utilizarea eficientă a preparatelor glucocorticoizilor în aceste situații este nejustificată. Este

important de iniţiat cât mai precoce tratamentul cu hormoni glucocorticoizi. Doar în aceste condiţii se măreşte supravieţuirea pacienţilor şi se îmbunătăţeşte starea lor. Glucocorticoizii necesită a fi utilizaţi nu mai târziu, decât după 4-6 ore de la debutul şocului (Crampton şi coaut., 1972). Este evident, că cu cât utilizarea acestor preparate începe mai precoce, cu atât mai mare este probabilitatea reuşitei.

Pentru terapia eficientă cu preparatele glucocorticoizilor este necesar de atins concentraţii sangvine mari în timp scurt. Deoarece injecţiile intramusculare nu pot asigura concentraţii suficiente, glucocorticoizii în şoc necesită a fi administraţi intravenos unimomentan pe parcursul a 10 min. sub formă de preparate speciale hidrosolubile. La administrarea unimomentană chiar a dozelor relativ mari de prednisolon şi dexametason nu se determină careva efecte adverse exprimate (Novak, 1970; Webel şi coaut., 1974). Aceşti steroizi nu provoacă fenomene exprimate, care ar putea fi periculoase pentru organism în stare de şoc şi în doze de aproximativ 2 g (tab. 46). Conform relatărilor lui Webel şi coaut. (1974), administrarea de durată scurtă pe parcursul a 5 min. a nu mai mult de 1 g de prednisolon nu este însoţită de inhibarea mecanismelor imune (fagocitoza, captarea bacteriilor de către leucocite, modificarea nivelului general al complementului).

Până când nu este elucidat fenomenul, de ce pentru tratamentul şocului sunt necesare doze masive de steroizi, în timp ce dozele de 100 şi 1000 de ori mai mici sunt suficiente pentru menţinerea vieţii în insuficienţa scoarţei suprarenalelor. Mecanismul acţiunii protectoare a glucocorticoizilor în diferite tipuri de şoc nu este pe deplin elucidat. Există câteva ipoteze, care explică efectul pozitiv al acestor substanţe în şoc. Dar unele din ele sunt discutabile şi nu în toate cazurile sunt confirmate experimental.

Influenţa favorabilă a preparatelor glucocorticoizilor asupra hemodinamicii în şoc este determinată de următoarele efecte ale lor: acţiunea inotrop pozitivă, potenţarea influenţei catecolaminelor asupra sistemului cardiovascular şi dilatarea vaselor (Lefer, Spath, 1977) (tab. 46).

Până când nu au fost obţinute rezultate convingătoare referitor la acţiunea inotropă directă a glucocorticoizilor în experimente pe cordul izolat (Spath, Gorezynski, Lefer, 1973), precum şi asupra cordului, prelevat de la pisici în faza torpidă a şocului. În literatură lipsesc cercetările, care ar demonstra acţiunea directă inotrop pozitivă a glucocorticoizilor la administrarea lor rapidă în concentraţii farmacologice. Doar la administrarea cronică animalelor adrenalectomizate glucocorticoizii exercită efect cardiotonic, care constă în capacitatea de a restabili activitatea cordului până la indicii normali (Lefer, Spath, 1977). Astfel, hormonii glucocorticoizi, în pofida similitudinii cu glicozidele cardiace în aspect stereochimic, nu sunt preparate cu activitate inotropă înaltă.

Opiniile referitor la potențarea de către glucocorticoizi a efectelor catecolaminelor asupra sistemului cardiovascular sunt contradictorii. Unii autori (Schmid și coaut., 1967; Kadowith, Vard, 1970; Spath și coaut., 1973) nu au reușit să obțină rezultate convingătoare referitor la influența permisivă a steroizilor asupra efectelor inotrop și presor ale catecolaminelor, pe când М.П. Барц (1970), А.М. Утевский și coaut. (1970) au determinat că sub influența glucocorticoizilor se mărește captarea catecolaminelor de către țesuturi. Cum au demonstrat Ю.М. Селезнев și В.Н. Смирнов (1980), la șobolanii adrenalectomizați miocardul pierde în totalitate capacitatea de mărire a includerii Ca^{45} la administrarea dozelor mari de epinefrină. Injectarea glucocorticoizilor poate întârzia acest efect nefavorabil al adrenalectomiei. Ю.М. Селезнев și coaut. (1978), А.В. Мартынов și coaut. (1978) indică, că glucocorticoizii pot controla sinteza proteinelor în celulele miocardului, participând direct sau indirect la influxul Ca^{2+} în celule la acțiunea catecolaminelor, de exemplu în mecanismul de fosforilare a proteinelor, reglatoare ale stării canalelor lente de calciu ale sarcolemei. În opinia lui Motsay și coaut. (1970), glucocorticoizii în doze mari posedă acțiune vasodilatatoare. Dietzman, Lillehei (1968) și Motsay și coaut. (1970) explică acest efect prin prezența la ei a proprietăților α-adrenoblocante. În același timp, necesită de menționat că alți autori nu au reușit să confirme în cercetările lor efectul vasodilatator al glucocorticoizilor (Spath și coaut., 1973; Gorezynski și coaut., 1974).

Lefer și Spath (1977) consideră că influența pozitivă a glucocorticoizilor asupra perfuziei diferitor organe în timpul șocului poate fi explicată prin faptul că ei inhibă agregarea trombocitelor, preîntâmpină lezarea endoteliului capilarelor și constricția vaselor, provocată de hidrolazele eliberate din lisosomi. Dovezi mai convingătoare ale mecanismului efectului pozitiv în diferite tipuri de șoc au fost obținute la cercetarea acțiunii membranostabilizatoare a dozelor mari ale acestor preparate. Substanțele date, protejând membranele celulelor și ale organelelor celulare, preîntâmpină influența lezantă asupra lor a diferitor factori în șoc. Efectul membranostabilizator al glucocorticoizilor favorizează micșorarea agregării trombocitelor, diminuarea permeabilității endoteliului capilarelor și eliberării hidrolazelor acide din lisosomi, precum și preîntâmpină formarea factorilor toxici (Novelli, Marsill, Pieraccioli, 1973).

A fost demonstrat că dexametasonul și prednisolonul, stabilizând membranele lisosomilor și preîntâmpinând eliberarea din ei a hidrolazelor în șoc, preîntâmpină astfel apariția în plasma sangvină a factorilor, care provoacă inhibarea miocardului (Glenn, Lefer, 1970; Spath și coaut., 1973). Cu ajutorul microscopiei electronice, s-a determinat distrugerea lisosomilor celulelor organelor cavității peritoneale în șoc. Aceste fenomene pot fi preîntâmpinate prin doze

masive de glucocorticoizi, ceea ce poate fi explicat prin influența lor stabilizatoare asupra membranelor lisosomale (Lefer, Spath, 1977).

Abilitatea glucocorticoizilor de a preîntâmpina lezarea membranelor lisosomilor celulelor a fost demonstrată și de Ю.М. Селезнев și В.Н. Смирнов (1980). Conform opiniei cercetătorilor, în acțiunea dozelor mari de glucocorticoizi asupra celulelor miocardului pe fundalul factorilor lezanți sunt două mecanisme diferite. Primul mecanism, protector, este determinat de capacitatea hormonilor de a micșora permeabilitatea membranelor celulare și lisosomale. Procesul de stabilizare este realizat la puțin timp după administrarea preparatelor. Al doilea mecanism este condiționat de inducerea sintezei concentrațiilor mari de enzime, se dezvoltă mai lent și poate determina intensificarea proceselor catabolice în celulă, iar ulterior – și modificări nefavorabile ale activității cardiace. În opinia autorilor, efectele catabolice ale glucocorticoizilor, ce se dezvoltă în perioadele mai tardive, pot fi preîntâmpinate cu ajutorul insulinei.

Tabelul 46

Caracteristica farmacologică a glucocorticoizilor ca preparate antihipertensive
(după Ghicavîi V., 2012)

Efectele	*Particularitățile acțiunii*
1. Efectul mineralo-corticoid	- poate fi suficient, la doze mari, de a crește reabsorbția Na^+ și H_2O cu majorarea volumului sângelui circulant și a PA.
2. Influența directă sau indirectă asupra SCV	- în insuficiența corticosteroizilor arteriolele și capilarele pierd reactivitatea la catecolamine, se micșorează volumul sistolic; - în stările de șoc efectele glucocorticoizilor sunt dependente de doze: a) în doze fiziologice (mici) – potențează acțiunea aminelor biologice, inclusiv catecolaminelor, prin restabilirea sensibilității la ele a α-receptorilor (endogene și exogene). Posibil, are loc și micșorarea inactivării lor cu stimularea interacțiunii catecolaminelor printr-un mecanism alosteric cu α-receptorii, precum și reducerea captării extraneuronale. b) în doze mari (1500-2000 mg hidrocortizon sau 500-1000 mg prednisolon) – înlătură spasmul vascular, reduc rezistența periferică și depozitarea patologică a sângelui. Un aport suficient poate fi și efectul de stabilizare a membranelor celulare (micșorarea permeabilității, activării enzimelor lizozomale și destrucției tisulare). c) efectul cardiostimulator - crește volumul sistolic și minut-volumul fără tahicardie, posibil, se manifestă la doze mari și este destul de important în șocul cardiogen.
Indicațiile	În stările grave ca: șoc, colaps, edem pulmonar, toxicoinfecții, dozele de glucocorticoizi constituie- 3-10 mg/kg.

Este cunoscut că hormonii glucocorticoizi sunt utilizați pe larg în diferite maladii. Indicațiile pentru administrarea lor sunt destul de numeroase. Posedând proprietăți antiinflamatoare și antialergice, micșorând intoxicarea de origine endogenă, exercitând influență asupra sistemului cardiovascular, ei sunt utilizați cu succes în colagenoze, reumatism, artrite de diversă etiologie, reacții alergice grave, astm bronșic, edem cerebral și pulmonar, mărirea tensiunii intracraniene, afecțiuni inflamatoare oftalmice și cutanate, maladii ale ficatului, transplantarea țesuturilor, organelor și într-un șir de alte cazuri.

După cum a fost deja menționat, în tratamentul șocului preparatele hidrosolubile ale glucocorticoizilor, de exemplu hidrocortisonul, se administrează intravenos în perfuzie în doza de la 1000-3000 până la 5000 mg. Aceste doze sunt prescrise unimomentan pe parcursul primei zile, ulterior ele se micșorează și după 2-3 zile se sistează. Anterior administrării preparatele sunt dizolvate în 200-300 ml soluție glucoză de 5%.

În opinia lui Shumer, Erve, Obernolte (1972), Odawa și coaut. (1973), dozele optimale ale glucocorticoizilor pentru tratamentul șocului prin injectarea intravenoasă trebuie să constituie pentru prednisolon 20-30 mg/kg, iar pentru dexametason – 4-8 mg/kg.

În calitate de măsuri de profilaxie și tratament a diferitor tipuri de șoc cu manifestări ale hipotensiunii arteriale acute glucocorticoizii sunt utilizați în doze masive. Administrarea acestor substanțe în asemenea doze timp de 1-2 zile, de regulă, nu este însoțită de complicații, deși la folosirea unor preparate sunt posibile dereglări ale echilibrului hidro-electrolitic.

Mineralocorticoizii

Dezoxicorticosteron

Dezoxicorticosteronul este un mineral corticosteroid. El provoacă reținerea ionilor de natriu în organism și intensifică eliminarea kaliului, fapt care conduce la creșterea hidrofiliei țesuturilor; totodată, crește volumul plasmei, apare hipertensiune arterială, crește tonusul și se îmbunătățește capacitatea de funcționare a mușchilor.

Se utilizează în boala Addison și slăbirea provizorie a funcției cortexului adrenal (hipocorticism). Preparatul se utilizează, de asemenea, în miastenie, astenie, adinamie, slăbiciunea musculară generală, hipotonie și unele alte maladii. Se administrează intramuscular (sub formă de soluții uleioase) și sublingual. În boala Addison se administrează intramuscular în funcție de gravitatea maladiei, de la 0,005 g (5 mg) de 3 ori pe săptămână până la 0,01 g (10 mg) zilnic până la micșorarea manifestării simptoamelor bolii, apoi câte

0,005 g (5 mg) de 1-2 ori pe săptămână. Concomitent este oportună administrarea glucocorticosteroizilor şi a clorurii de natriu (4-10 g pe zi sau sub formă de soluţie apoasă 10 g de clorură de natriu cu 5 g de citrat de natriu şi suc de fructe). În insuficienţa acută a cortexului adrenal şi criza adisonică, se administrează câte 0,005 – 0,01 g (5-10 mg) de 4 ori în 24 de ore. În adisonism se indică câte 0,005 g de preparat peste o zi (15-20 de injecţii la o cură de tratament), în stările hipotonice pe fundalul hipofuncţiei cortexului adrenal – câte 0,005 g peste o zi sau peste 2 zile (în total 12-15 injecţii). Dozele maxime pentru adulţi intramuscular: unică – 0,01 g (2 ml de soluţie de 0,5%), nictimerală – 0,025 g (5 ml de soluţie de 0,5%). Dezoxicorticosteronul acetat poate fi utilizat, de asemenea, în hipocorticism sub formă de comprimate sublingual (retrobucal): se indică câte 0,0025 – 0,005 g (1/2 – 1 comprimat) 1 dată în zi sau peste o zi. Comprimatul se ţine până la resorbţia completă, fără mestecare şi fără înghiţire.

La utilizarea preparatului se pot dezvolta edeme periferice, hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă, reacţii alergice. Este contraindicat în hipertensiunile arteriale, insuficienţă cardiacă cu edeme, ateroscleroză, stenocardie, nefrită, nefroză, ciroza hepatică.

Fludrocortizon

Fludrocortizonul manifestă activitate glucocorticoidă de 8 ori şi mineralocorticoidă de 4 ori mai intensă ca hidrocortizonul. Preparatul creşte nivelul Na în limite normale cu expansiunea lichidului extracelular şi ameliorează răspunsul aparatului circulator la substanţe presoare endogene (catecolamine şi angiotensină).

Preparatul se indică în insuficienţa suprarenală cronică (asociaţia cortizonului sau hidrocortizonului) şi hipotensiunea arterială esenţială sau sindrom ortostatic.

Fludrocortizonul este contraindicat în edeme, insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică, nefroze. La supradozare preparatul poate produce edeme şi hipertensiune arterială.

Substituenţii de volum plasmatic

În hipovolemie şi în alte stări care necesită restabilirea rapidă a volumului lichidian, tratamentul constă în asigurarea presiunii osmotice şi coloidosmotice normale, ce permite transportul normal al oxigenului şi CO_2. Transfuzia de plasmă dă rezultate bune, deşi lipsa hematiilor face ca transportul oxigenului şi CO_2 să fie deficitar. În cazul când nu avem la dispoziţie plasmă sau sânge, recurgem la administrarea substituenţilor de volum plasmatic. Prin urmare, principala indicaţie terapeutică a substituenţilor de plasmă o constituie tratamentul şocului hemoragic.

Substituenții de volum plasmatic includ soluțiile cristaloide și coloidale.

A. Soluțiile cristaloide

1. Soluțiile saline:

a) izotone:

1) simple - soluția 0,9% clorură de sodiu;

2) polielectrolitice - soluția Ringer, soluția Ringer lactat, Ringer – Lok, acesol, disol, trisol, rehidron, glucosolan etc.

b) hipotone:

1) simple - soluția clorură de sodiu 0,45% și/sau cu glucoză;

2) polielectrolitice – ionosteril HD5, ionosteril HF10 etc.;

c) hipertone – soluția clorură de sodiu 5%, 10% sau 20%.

2. Soluțiile nesaline – soluțiile glucoză și fructoză 5%, 10%, 20% sau 40%.

B. Soluții coloidale

1. Dextranii:

a) cu masă moleculară mică - neopolividon, manitol, sorbitol;

b) cu masă moleculară medie - dextran 40;

c) cu masă moleculară mare - dextran 70.

2. Amidonuri – hidroxietilamidon.

3. Polimerii polipeptidici - poligelina, oxipoligelatina, gelatin-polisuccinat.

4. Preparatele sângelui – albumina umană, plasma.

Dextranii 40 și 70

Dextranul 40 (reopoliglicina) și dextranul 70 (poliglucina) sunt polizaharide formate prin unirea unui număr mare de molecule glucoză prin legături alfa-1,6 prin acțiunea unor bacterii asupra zaharozei. În soluții au o vâscozitate și presiune osmotică similare plasmei.

La administrarea i/v, de rând cu volumul administrat, contribuie la atragerea lichidului din spațiul extracelular (până la 20-25 ml la 1 g substanță) în lumenul vascular cu creșterea volumului sângelui circulant. Ca rezultat, survin efectele:

– *efect de volum* – restabilesc volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat și prin volumul de lichid atras din țesuturi. Prin ambele mecanisme efectul se realizează pe parcursul perioadei de înjumătățire, iar apoi se bazează în principal pe volumul de soluție administrată;

– *efect hipertensiv* – crește presarcina, debitul cardiac, presiunea arterială;

– *efect antitrombotic* – micșorează vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară;

– *efect diuretic* – prin creşterea VSC intensifică fluxul renal şi filtraţia glomerulară;

– *efect detoxicant* – prin creşterea VSC (produce hemodiluţie cu reducerea concentraţiei relative a toxicului şi accelelrează eliminarea lui prin acţiunea diuretică).

Dextranii 40 şi 70 se indică în: tratamentul şi profilaxia şocului hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.); maladii cauzate de dereglări ale microcirculaţiei; profilaxia şi tratamentul trombozelor şi tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynoud, chirurgia vasculară şi plastică, cardiochirurgie; tratamentul intoxicaţiilor în combustii, peritonite etc.; hipotensiuni arteriale acute.

Dextranii 40 şi 70 în stările de şoc se recomandă 500 – 1500 ml în dependenţă de tipul şi gravitatea şocului (maxim 1,5g/kg/zi) cu o viteză de 15-70 picături/min. La utilizări repetate câte 300-500 ml/zi (nu mai mult de 10ml/kg/zi) cel mult 5 zile. În situaţiile planice se administrează 200-400 ml în dependenţă de situaţia clinică. Dextranul 40 se indică peste o zi, iar dextranul 70 de 2 ori pe săptămână.

Dextranii 40 şi 70 sunt contraindicaţi în: insuficienţa cardiacă avansată; insuficienţa renală cu oligurie sau anurie; traumele cerebrale cu hipertensiune intracraniană; ictus hemoragic; diateze hemoragice, trombocitopenie; reacţii alergice la preparat.

Printre reacţiile adverse ale dextranilor 40 şi 70 se relatează: reacţii alergice sau anafilactoide (prurit, urticarie, artralgii până la şoc anafilactic); micşorarea coagulabilităţii la doze mari; supraîncărcarea circulaţiei sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficienţă cardiacă; acidoză la administrarea de volume mari (îndeosebi pentru dextran 70); reacţia de pseudoaglutinare (necesită determinarea grupei sangvine înainte de administrare).

Se administrează i/v cu persistarea în sistemul circulator. Dextran 40 are efectul maxim peste 90 min. Fracţiile cu masă sub 20000 se elimină rapid prin rinichi (T0,5-15 min.), iar T0,5 în sânge – 8-12 ore. Timp de 24 ore se elimină circa 70 – 80% preparat sub formă neschimbată prin rinichi şi parţial prin intestin. Efectul este intens timp de 3-4 ore, urmând ca apoi să fie echivalent doar cu volumul de substituent administrat. Dextran 70 are un efect de substituţie mai intens şi mai durabil (timp de 4-8 ore) prin faptul că se menţine mai mult timp în sânge cu o eliminare mai lentă (după 24 ore rămân circa 40%, peste 48 ore – 20-25%; 4 zile 8-10% cu eliminarea deplină timp de 5-7 zile). Se elimină prin urină circa 40-60%.

Dextranii cu masă moleculară mică

Neopolividon (neohemodez)

Farmacodinamia. Reprezintă o soluție 6% de polivinilpirolidon cu masa moleculară până la 6000, cu conținut de ioni de natriu, kaliu, calciu, magneziu, clor cu un pH= 5,2-7.0. La administrarea i/v crește VSC (dar mai puțin ca dextranii 40 și 70) cu adsorbția toxinelor pe suprafața lui. Posedă:

– *efect detoxicant* – mai marcat ca la dextranii 40 și 70 prin adsorbția toxinelor și creșterea VSC (produce hemodiluție cu reducerea concentrației relative a toxicului și accelerează eliminarea lui prin acțiunea diuretică);

– *efect diuretic marcat* – prin creșterea VSC intensifică fluxul renal și filtrația glomerulară;

– *efect de volum* – restabilesc volumul de sânge circulant (VSC) prin volumul de dextran administrat și prin volumul de lichid atras din țesuturi (dar este mai slab ca la dextranii 40 și 70); durata efectul de volum este mică (câteva ore);

– *efect hipertensiv* – crește PA, debitul cardiac, presarcina (efect mai slab ca la dextranii 40 și 70)

– *efect antitrombotic* – micșorează vâscozitatea și hematocritul, inhibă agregarea plachetară, dilată pasiv capilarele, ameliorează microcirculația și oxigenarea tisulară (efect mai slab ca la dextranii 40 și 70);

Dextranii cu masă moleculară mică sunt utilizați în: intoxicații în peritonite, combustii, boala actinică, postoperatorii, infecțiile gastrointestinale, septicemie, boala hemolitică și toxemiile nou-născuților etc.; intoxicații cu medicamente și toxine dializabile; toxicoza gravidelor. Eficacitatea este comparativ mai mică în: tratamentul și profilaxia șocul hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional, septic etc.): maladii cauzate de dereglări ale microcirculației; profilaxia și tratamentul trombozelor și tromboemboliilor, endarteritelor, maladiei Raynoud, chirurgia vasculară și plastică, cardiochirurgie. Enteral se indică în: infecțiile gastrointestinale acute, toxico-infecțiile alimentare; insuficiența hepatică sau renală acută; toxicoza gravidelor etc.

Neopolividonul se administrează prin perfuzie i/v 300-500 ml cu viteza de 40-80 picături pe min. La copii în doze de 5-10 ml/kg (sugari - 60 ml; sub 2 ani – 100 ml; 5-10 ani – 150 ml; 10-15 ani – 200 ml în 24 ore). Intern se indică câte 5 g în 100 ml apă fiartă de 1-3 ori/zi. Durata tratamentului se determină individual.

Dextranii cu masă moleculară mică sunt contraindicați în: insuficiența cardiacă avansată congestivă, alergii grave, hemoragii intracraniene, astmul bronșic, nefrita acută.

La administrarea rapidă a dextranilor cu masă moleculară mică se pot constata hipotensiune arterială, tahicardie, dispnee, iar la administrarea internă greață, vomă. Sunt descrise cazuri de dermatoză papuloasă difuză, hepatosplenomegalie.

Se administrează i/v cu creşterea VSC . Datorită moleculelor mici se filtrează în glomerule şi se elimină comparativ rapid din organism timp până la 6 ore. Efectul dezintoxicant survine peste 10-15 min.

Amidonurile

Hidroxietilamidonul (refortan, refortan N, refordez)

Preparatul este o mixtură complexă de amilopectină hidroxilată cu masa moleculară de 40000; 200000 şi 450000. Are proprietăţi coloidale asemănătoare celor ale albuminei umane, cu creşterea volumului plasmatic ceva mai mult decât cantitatea introdusă. Efectul se menţine 36 ore.

Hidroxietilamidonul se utilizează preponderent în stările de hipovolemie: tratamentul şi profilaxia stărilor de hipovolemie şi şoc: hemoragic, traumatic, septic, combustional; hemodiluţie izovolemică. Preparatul se administrează în stările de hipovolemie şi şoc: şocul hemoragic – până la 20 ml/kg pe zi (1500 ml/zi) cu vitera de 0,33 ml/kg/min., de regulă - 500-1000 ml; şocul septic şi combustional – viteza de perfuzie este mai mică; la copii până la 15 ml/kg/zi cu o viteză de 0,25 ml/kg/min. În hemodiluţia izovolemică – câte 500 ml/zi timp de 4-6 ore, mai rar 1000 ml/zi timp de 8-12 ore. Primele 10-20 ml se administrează lent din cauza posibilelor reacţii anafilactice.

Hidroxietilamidonul este contraindicat în insuficienţa cardiacă congestivă gravă, insuficienţa renală cu oligurie sau anurie neasociată cu hipovolemie, hemoragia intracerebrală, hiperhidratarea sau deshidratarea gravă, dereglări ale coagulabilităţii, hipersensibilitate la preparat.

Hidroxietilamidonul poate provoca reacţii alergice sau anafilactoide (bronhospasm, şoc, stop respirator sau cardiac), greaţă, frisoane, prurit, febră, dureri musculare, cefalee etc., fenomene de tip gripal, edeme ale extremităţilor inferioare, micşorarea coagulabilităţii la doze mari, supraîncărcarea circulaţiei sistemice cu risc de edem pulmonar, insuficienţă cardiacă, tahicardie, hipertensiune arterială.

Preparatul se administrează intravenos prin perfuzie. Moleculele cu masa mai mică de 50000 se elimină repede prin rinichi, iar cele mai mari sunt fragmentate. T0,5 – 17 zile.

Polimerii polipeptidici

Poligelina şi preparatele asemănătoare reprezintă un polimer din peptidele obţinute din gelatina denaturată care formează o reţea datorită legării prin punţi de uree cu o masă moleculară de 35000. La administrarea i/v reface VSC cu circa 60% superior volumului iniţial datorită proprietăţilor coloidale şi osmotice. Preparatul de asemenea ameliorează microcirculaţia şi proprietăţile reologice ale sângelui (deşi mai slab ca dextranii 40 şi 70), contribuie la dezintoxicarea organismului.

Preparatele se administrează în şoc hipovolemic (hemoragic, traumatic, combustional etc.). După administrarea i/v, preparatul rapid difuzează prin peretele vascular o parte fiind inclus în procesele metabolice. Peste 2 ore în sânge se determină 16,7%, 6 ore – 11,5%, 24 ore – 2%. Prin urină timp de 24 ore se elimină 40% din preparat, următoarele 24 ore – 10%.

Poligelina şi preparatele ei sunt contraindicate în sensibilitate la preparat, insuficienţa cardiacă avansată, asocierea cu sângele citrat.

Polimerii polipeptidici pot fi responsabili de: reacţii alergice cu erupţii urticariene, dispnee, hipotensiune, foarte rar şoc anafilactic; suprasolicitarea circulatorie cu insuficienţă cardiacă etc.

Preparatele sângelui

Albumina umană

Soluţia izotonă de 5% de albumină umană acţionează ca substituent de plasmă în condiţii de hipovolemie. Soluția hipertonă de 10 și 20% - acționează prin aport de proteină şi reface volemia.

Albumina se indică: pentru refacerea volumului plasmatic în şocul hemoragic, traumatic etc.; în prezenţa hipoproteinemiei – în combustii, după intervenţii chirurgicale sau când se produc pierderi acute de sânge, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, pancreatita acută, procese supurative cronice, afecţiuni gastro-intestinale.

Soluţia izotonă de albumină umană se introduce iniţial în volum de 500 ml cu viteza de 50-60 picături pe minut, repetând eventual după necesitate. Doza recomandată în stările însoţite de hipoproteinemie pentru soluţia hipertonă de albumină umană este de 200-300 ml (câte 100 ml în cel puţin 30 minute).

Albumina este contraindicată în: anemia gravă, insuficienţa cardiacă severă, hipersensibilitate la preparat. Bolnavii traumatizaţi necesită supraveghere, deoarece creşterea presiunii arteriale poate declanşa hemoragii. În caz de deficit de pompă cardiacă sau hipertensiune arterială este necesară prudenţă, iar perfuzia trebuie administrată lent (apare risc de supraîncărcare circulatorie şi edem pulmonar).

Albumina izotonă umană este, de regulă, bine suportată. Rareori provoacă salivaţie, greaţă, vomă, dureri lombare, urticarie, reacţii febrile, şoc anafilactic.

Stimulantele bulbare şi excitantele sistemului nervos central

Niketamida excită centrul vasomotor mai puternic decât cafeina fără acţiune cardiostimulatoare. Preparatul mai puţin influenţează frecvenţa contracţiilor cardiace şi necesitatea miocardului în oxigen. Practic lipseşte pericolul

efectului aritmogen. Se presupune că preparatul posedă acțiune venotonică. Niketamina se consideră mai efectivă decât cafeina în colapsul vascular de origine centrală. Utilizarea preparatului este mai rațională în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături) (tab. 47). Niketamina se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat fiecare 2-3 ore.

Tabelul 47

Caracteristica farmacologică a stimulantelor bulbare ca preparate antihipertensive (după Ghicavîi V., 2012)

Preparatul	Particularitățile de acțiune și utilizare
Niketamidă	- excită centrul vasomotor mai puternic ca cafeina; - nu s-a constatat acțiune cardiostimulatoare; - mai puțin influențează frecvența contracțiilor cardiace și necesitatea miocardului în oxigen; - practic lipsește pericolul efectului aritmogen; - se consideră mai eficientă ca cafeina în colapsul vascular de origine centrală; - este mai rațională utilizarea în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături); - se presupune și o acțiune venotonică (fără dovezi), se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat fiecare 2-3 ore.
Camfor	- stimulează reflector centrul vasomotor; - exercită un efect inotrop pozitiv moderat, care este mai vădit în diferite intoxicații; - crește sensibilitatea cordului la catecolamine și rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni; - exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular; - se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.
Sulfocamfocaină	- reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic și procaină, care în organism eliberează camforul; - camforul și sulfocamfocaina pot fi considerate ca remedii preponderent profilactice în insuficiența cardiacă subcompensată la vârstnici în infecții, perioada postoperatorie etc. - sulfocamfocaina se poate asocia cu adrenomimeticele și glicozidele cardiace; - se utilizează preponderent ambulator la etape de prespitalizare; - soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml - 1-2 ori pe zi.

Camforul stimulează reflector centrul vasomotor (tab. 47). Preparatul exercită un efect inotrop pozitiv moderat (este mai vădit în diferite intoxicații) și crește sensibilitatea cordului la catecolamine și rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni. Camforul exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular. Analepticul se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.

Sulfocamfocaina reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic și procaină care în organism eliberează camforul (tab. 47).

Camforul și sulfacamfocaina pot fi considerate ca remedii preponderent profilactice în insuficiența cardiacă subcompensată la vârstnici în infecții, perioada postoperatorie etc. Sulfocamfocaina se poate asocia cu adrenomimeticele și glicozidele cardiace. Se utilizează preponderent ambulator la etape de prespitalizare;

Soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml – 1-2 ori pe zi.

Cafeina

Cafeina, ca reprezentant al metilxantinelor, manifestă antagonism cu adenozina sau inhibă unele tipuri de fosfodiesterază cu acumularea de AMPc și cu prelungirea duratei lui de acțiune. Asupra sistemului cardiovascular exercită o acțiune variată, complexă, efectul final fiind dependent de suma sau predominarea influenței centrale sau periferice.

Asupra cordului cafeina exercită acțiune stimulatoare directă și potențarea efcetele catecolaminelor, care se manifestă în doze terapeutice prin efect ino-, crono-, dromo- și batmotrop pozitiv cu creșterea debitului cardiac. Preparatul prin stimularea centrului vasomotor și a parasimpaticului produce bradicardie. Cafeina dilată vasele prin acțiune directă (acumularea de AMPc), iar prin stimularea centrului vasomotor cu creșterea fluxului de impulsuri prin fibrele simpatice vasoconstricție de origine centrală. În doze terapeutice, de regulă, nu exercită influență considerabilă asupra tonusului vascular. Poate crește rezistența vaselor cerebrale și reduce fluxul cerebral, presiunea intracraniană cu consecințe benefice asupra pacienților cu hipertensiune arterială și cefalee. Cafeina, datorită stimulării centrului vasomotor și miocardului, poate avea tendință spre majorarea presiunii arteriale. Ultima se poate micșora datorită acțiunii directe vasodilatatoare și stimulării parasimpaticului și bradicardiei. În doze terapeutice se poate majora la persoane cu hipotensiune arterială prin efectul central.

Cafeina se poate utiliza în lipotimie și stări hipotensive de origine centrală (intoxicații cu toxice neconvulsive, infecții etc.) cu condiția păstrării propagă-

rii impulsului prin fibrele simpatice; stări de stupor în dereglările tranzitorii ale circulației cerebrale; ca remedii venotonice la etapa de până la spitalizare (câte 1 ml s/c soluție 10% fiecare 2-3 ore); migrenă (în asociere cu ergotamina); hipotensiune arterială cronică (băuturile ce conțin cafeină).

Cafeina și preparatele ce o conțin nu sunt efective în cazul supradozării alfa-adrenoblocantelor, ganglioblocantelor, rahianesteziei. Preparatul cedează după eficacitate alfa-adrenomimeticelor. Cafeina și cafeina sodiu-benzoat sunt insuficiente sau ineficiente în șocul hemoragic, traumatic, hipovolemic, deoarece efectul hipertensiv nu se va manifesta până nu se va restabili VSC. În hipotensiunile de tip hiperton (de origine cardiacă) sunt puțin efective, deoarece cresc esențial necesitatea miocardului în oxigen.

CAPITOLUL V
UTILIZAREA COMBINATĂ A ADRENOMIMETICELOR CU DERIVAȚII IZOTIOUREICI

Deși insuficiența vasculară acută este o complicație periculoasă a multor stări patologice, utilizarea combinată a vasopresoarelor, în special a acelor preparate hipertensive, care se deosebesc reciproc după mecanismul acțiunii vasoconstrictoare, este abordată insuficient în literatura de specialitate.

Utilizarea combinată a izoturonului și adrenomimeticelor a fost fundamentată experimental de către Б.И. Парий (1973). În experimente pe pisici anesteziate, autorul a demonstrat că, la administrarea separată intravenoasă a izoturonului și fenilefrinei, valoarea efectului hipertensiv a ambelor preparate este aproximativ similară. Dar izoturonul mărește TA cu o durată de 2 ori mai mare, comparativ cu fenilefrina. După administrarea izoturonului, micșorarea secundară a tensiunii, observată la utilizarea fenilefrinei, nu s-a determinat. La administrarea consecutivă a acestor vasopresoare se determină potențarea semnificativă a efectului hipertensiv și mărirea duratei lui comparativ cu mărirea tensiunii, ce se dezvoltă la utilizarea izolată a acestor preparate (fig. 43). Autorul presupune că, referitor la acțiunea asupra TA, fenilefrina și izoturonul sunt sinergiști.

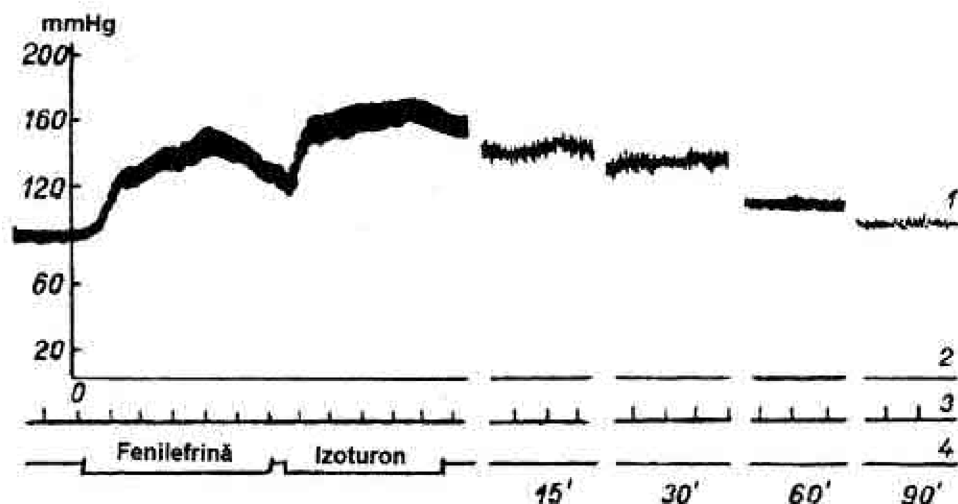


Fig. 43. *Chimograma unui experiment cu administrarea izoturonului pe fundalul acțiunii fenilefrinei: 1 – TA, 2 – lina zero, 3 – timpul (10 sec.), 4 – administrarea substanțelor*

Necesită de menţionat şi faptul că efedrina şi fenilefrina determină majorarea exprimată a TA pe fundal de tahifilaxie izoturonică. Administrarea epinefrinei în acest caz este însoţită de un efect hipertensiv chiar mai pronunţat. Deoarece adrenomimeticul indirect efedrina exercită acţiune vasoconstrictoare semnificativă pe fundal de tahifilaxie izoturonică, Б.И. Парий (1973) presupune că mecanismul acesteia nu este determinat de epuizarea rezervelor de catecolamime în terminaţiile nervilor adrenergici. Cercetările electrocardiografice pe iepuri fără anestezie au demonstrat că, la administrarea norepinefrinei şi a fenilefrinei pe fundalul acţiunii izoturonului adrenomimeticele determină bradicardie mai pronunţată şi mai îndelungată. În acelaşi timp, la injectarea epinefrinei în aceste condiţii se determină bradicardie mai puţin exprimată. Aceste deosebiri se explică, probabil, prin faptul că epinefrina, într-o măsură mai mare decât norepinefrina şi, îndeosebi, decât fenilefrina, influenţează β-adrenoreceptorii cordului, favorizând astfel o oarecare accelerare a activităţii cordului.

În experimente pe şobolani fără anestezie Б.И. Парий (1970) a reuşit cu ajutorul izoturonului să preîntâmpine influenţa stimulatoare a efedrinei şi fenilefrinei asupra consumului general al oxigenului de către organism (fig. 44 şi fig. 14). Este cunoscut că modificările consumului oxigenului într-o oarecare măsură reflectă starea echilibrului energetic al organismului, ceea ce poate avea repercusiuni asupra termoreglării. De aceea temperatura corpului reflectă într-o măsură cunoscută starea proceselor metabolice. În acest context este destul de interesantă relatarea lui Б.О. Юнгмейстер (1966) referitoare la înlăturarea de către izoturon a acţiunii stimulante a amfetaminei asupra consumului oxigenului, temperaturii corpului şi asupra activităţii motorii. În acelaşi aspect pot fi privite rezultatele obţinute de către Б.И. Парий (1970), care demonstrează că izoturonul preîntâmpină acţiunea hipertermică a efedrinei (fig. 15).

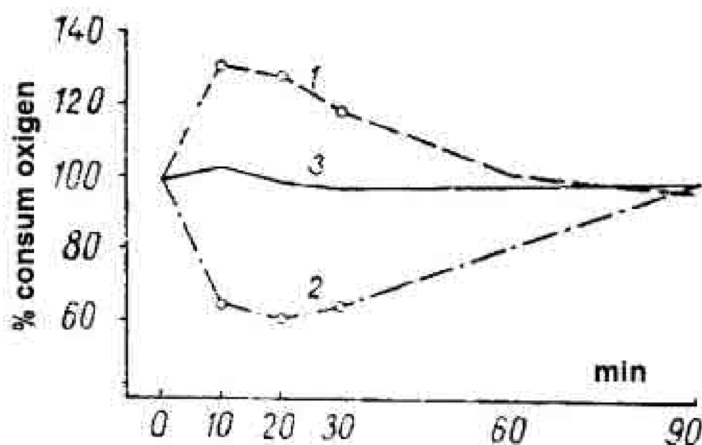


Fig. 44. *Dinamica consumului oxigenului de către şobolani (% comparativ cu lotul de control) la utilizarea fenilefrinei (1), izoturonului (2) şi a combinării lor (3)*

Ulterior influența asocierii izoturonului cu epinefrina asupra regimului de oxigenare a fost studiată pe parcursul cercetării acțiunii acestor preparate asupra respirației tisulare a diferitor organe. A fost demonstrat că, la utilizarea concomitentă a acestor vasopresoare, consumul oxigenului și eliminarea bioxidului de carbon de către miocard se intensifică într-o măsură mai mar comparativ cu utilizarea izolată a preparatelor (fig. 5). Un alt tablou se determină vis-a-vis de acțiunea acestor preparate asupra respirației tisulare a mușchilor scheletici (fig. 6), ficatului (fig. 45) și a rinichilor. Izoturonul preîntâmpină efectul stimulator al epinefrinei asupra consumului oxigenului de către țesuturile enumerate.

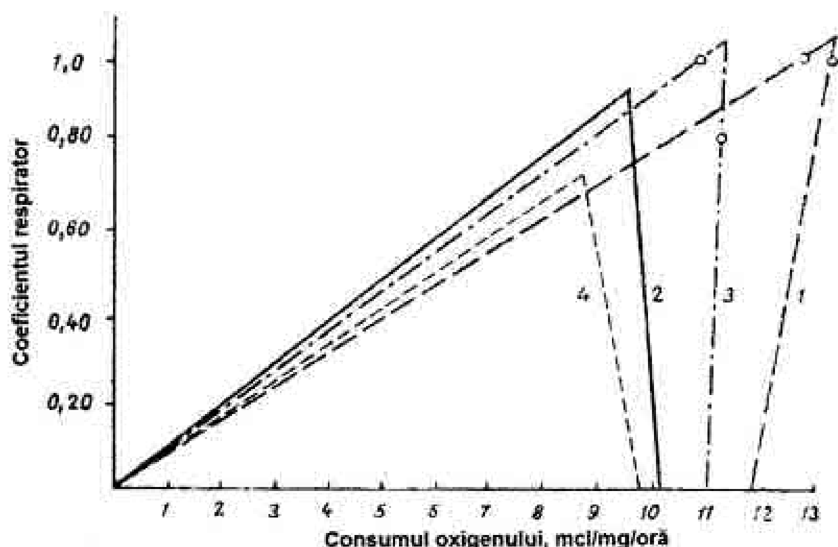


Fig. 45. *Modificarea respirației tisulare în ficat la administrarea epinefrinei (1), izoturonului (2) și a asocierii lor (3). Respirația tisulară la animalele lotului de control (4)*

Merită atenție și faptul că epinefrina și izoturonul, preparare vasoconstrictoare cu mecanisme diferite, modifică similar conținutul grupelor sulfhidrilice în sânge și în cord, pe când acest în ficat și creier acest indice îl modifică diferit. Combinarea acestor vasopresoare activează grupele sulfhidrilice ale sângelui și cordului (fig. 46 și fig. 8) și nu modifică semnificativ concentrația acestor grupe în ficat și creier. Astfel, la utilizarea combinată a izoturonului și epinefrinei se preîntâmpină influența stimulatoare a catecolaminei asupra conținutului grupelor sulfhidrilice în ficat (fig. 47) și în creier.

Necesită de menționat că un anumit antagonism în acțiunea adrenomimeticelor și izoturonului s-a determinat și față de un așa indice important, ce caracterizează influența catecolaminelor asupra metabolismului glucidic, cum este conținutul glucozei în sângele venos.

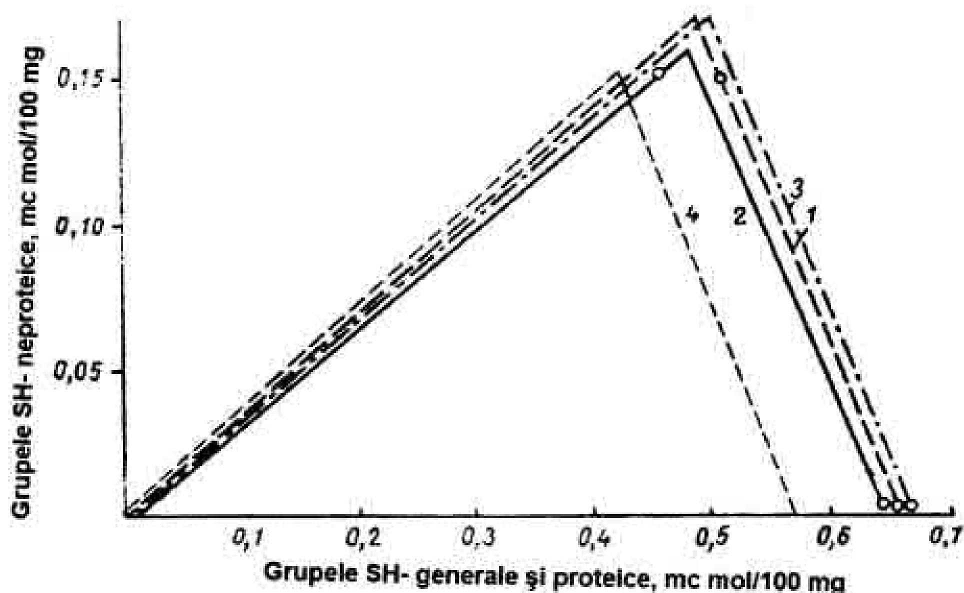


Fig. 46. *Modificarea conținutului grupelor SH- în miocard la administrarea serului fiziologic (4), epinefrinei (3), izoturonului (2) și a asocierii epinefrinei cu izoturonul (1)*

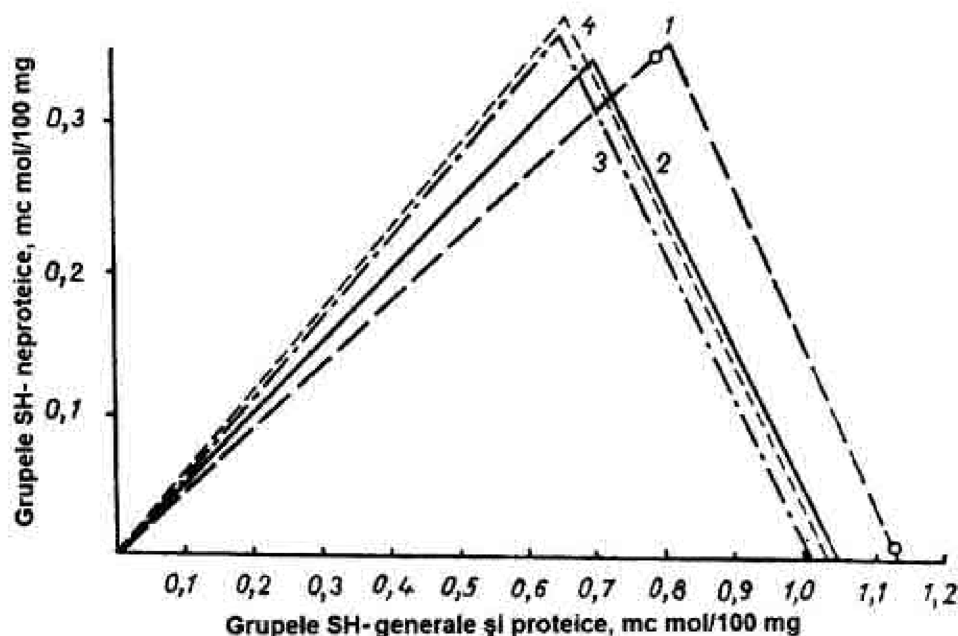


Fig. 47. *Modificarea conținutului grupelor SH- în ficat la administrarea serului fiziologic (4), epinefrinei (1), izoturonului (2) şi a asocierii epinefrinei cu izoturonul (3)*

În experimente pe iepuri fără anestezie Б.И. Парий (1970) a determinat că izoturonul aproape de 2 ori micșorează hiperglicemia epinefrinică. Anterior a fost relatat că acest preparat preîntâmpină efectul stimulator al izoprenalinei (fig. 25) și amfetaminei asupra consumului oxigenului, iar la utilizarea combinată a izoturonului cu izoprenalina se determină potențarea acțiunii hipoglicemice a primului preparat. Izoturonul preîntâmpină efectul hipertemic al efedrinei și amfetaminei (fig. 27) (Мухин Е.А. și coaut., 1978, 1979). Aceste rezultate corelează în totalitate cu faptele expuse mai sus.

După cum s-a relatat (capitolul III), Б.И. Парий în premieră a determinat efectul protector al izoturonului în cazul acțiunii toxice a oxigenului hiperbar. Adrenomimeticul într-o anumită măsură micșorează intensitatea sindromului convulsiv și procentul decesului șobolanilor. Utilizând combinarea izoturonului cu fenilefrina, s-a reușit diminuarea semnificativă a convulsiilor hiperoxice și a influenței nefavorabile a oxigenului sub presiune asupra structurii histologice a pulmonilor, cordului, ficatului și a rinichilor. Rezultatele cercetărilor utilizării combinate a adrenomimeticelor și izoturonului, expuse în acest compartiment, mărturisesc despre faptul că, la utilizarea asociată a acestor vasopresoare, este posibilă amplificarea unor efecte pozitive ale preparatelor și, în același timp, corijarea proprietăților negative ale lor. Astfel, la utilizarea combinată a adrenomimeticelor cu izoturonul, are loc sumarea acțiunii hipertensive și sunt preîntâmpinate unele modificări nedorite ale proceselor metabolice, care de regulă apar la administrarea epinefrinei, efedrinei și fenilefrinei (mărirea consumului oxigenului, efectul hipertermic, hiperglicemia). Se cunoaște că modificările metabolice nedorite la utilizarea adrenomimeticelor se dezvoltă ca urmare a excitării β-adrenoreceptorilor. Datele, expuse în capitolele anterioare și în acest capitol, confirmă convingător faptul că izoturonul este antagonist al substanțelor adrenergice, care excită β-adrenoreceptorii, care sunt responsabili de modificările metabolismului în organism.

CAPITOLUL VI
UTILIZAREA COMBINATĂ A REMEDIILOR HIPERTENSIVE CU GANGLIOBLOCANTELE, CU α-ADRENOBLOCANTELE ȘI NEUROLEPTICELE

În practica medicală pentru obținerea unui efect terapeutic mai pronunțat și mai selectiv, precum și pentru profilaxia reacțiilor adverse, este utilizată administrarea combinată a câtorva preparate medicamentoase. Avantajele combinării medicamentelor se exprimă prin posibilitatea amplificării efectelor terapeutice și a diminuării simptomelor adverse. Ultimul fenomen se dezvoltă sau ca rezultat al micșorării dozei fiecărui preparat, sau ca o consecință a antagonismului reciproc.

Utilizarea combinată a adrenomimeticelor cu ganglioblocantele

De rând cu utilizarea asociată a vasopresoarelor cu diferite mecanisme de acțiune, o problemă nouă și încă insuficient cercetată este utilizarea combinată a preparatelor vasoconstrictoare cu preparatele, care interferă cu transmiterea impulsului nervos la nivelul ganglionilor vegetativi sau a sinapselor adrenergice postganglionare. Elucidarea acestei probleme va permite efectuarea reglării dirijate a tonusului inervației simpatice și, în consecință, efectuarea controlului asupra stării în primul rând a sistemului cardiovascular și a altor sisteme, inervate de către sistemul nervos vegetativ simpatic.

La etapa actuală, blocada ganglionară este privită ca o metodă de influență intenționată asupra multor funcții ale organismului. În acest context gangliolíticele sunt utilizate în diferite domenii ale medicinii, inclusiv în chirurgie și anesteziologie.

Dar efectele adverse ale lor – hipotensiunea pronunțată și frecvent necontrolată, care determină complicații multiple – limitează utilizarea largă a acestor preparate în practica chirurgicală (Дарбинян Т.М., 1974; Виноградов В.М. și coaut., 1975; Шалимов А.А. și coaut., 1975, 1977).

Pentru utilizarea preparatelor ganglioblocante cu scopul limitării impulsației eferente, dar fără micșorarea TA, В.М. Виноградов, П.К. Дьяченко și В.В. Тимофеев au propus metoda „blocului ganglionar fără hipotensiune" (Виноградов В.М. și coaut., 1962; Тимофеев В.В. și coaut., 1963; Виноградов В.М., 1965). Această metodă permite utilizarea acțiunii pozitive a blocadei ganglionare și înlăturarea dezavantajelor ei. Esența metodei constă în utilizarea combinată a ganglioblocantelor (hexametoniu, azametoniu) cu administrarea intrave-

noasă în perfuzie a soluțiilor de substanțe vasopresoare din grupul adrenomimeticelor, care permit dirijarea cu tonusul vascular și corijarea efectului hipotensiv al gangliolíticelor. În plus, la un nivel dorit al TA se inhibă influențele centrale reflectoare asupra cordului și asupra vaselor (Виноградов В.М. și coaut., 1962).

Materialul impunător clinic și experimental a permis elaborarea indicațiilor și a contraindicațiilor pentru utilizarea diferitor tipuri de ganglioplegie (Шалимов А.А. și coaut., 1975).

La utilizarea metodei blocadei ganglionare fără hipotensiune necesită de luat în considerație că sensibilitatea pacienților față de preparatele simpatomimetice depinde de caracterul premedicației, deoarece aceasta poate include doze mari de substanțe cu efect α-adrenoblocant și poate diminua reactivitatea vaselor la efedrină și fenilefrină. Suplimentar, adrenomimeticele măresc consumul oxigenului de către organism și nivelul glucozei în sânge, provoacă aritmii, exercită acțiune stimulatoare asupra SNC și deregleazǎ circulația în unele regiuni vasculare ale organismului (Матлина Э.Ш., Меньшиков В.В., 1965; Виноградов В.М. și coaut., 1975; Schumer, Nyhus, 1974; Goodman, Gilman, 1975; Lefer, Spath, 1977). Adrenomimeticele sunt eficiente în mică măsură sau chiar ineficiente în cazul diminuării sensibilității structurilor adrenoreactive ale organismului, determinată de diferite stări patologice sau de utilizarea α-adrenoblocantelor (fentolamină etc.). Pentru obținerea efectului hipertensiv îndelungat sunt necesare administrări repetate ale acestor preparate sau administrarea în perfuzie continuă a soluțiilor, care conțin substanțe simpatomimetice.

Utilizarea preparatelor vasoconstrictoare simpatomimetice în hipovolemie gravă poate provoca dezvoltarea unui șir de efecte adverse nedorite, cum ar fi tahicardie, edem pulmonar acut, necroză tubulară renală, care agravează manifestările șocului și pronosticul.

Dezavantajele menționate limitează semnificativ posibilitățile de utilizare a adrenomimeticelor, precum și a metodei blocadei ganglionare fără hipotensiune în tireotoxicoză, anestezia generală cu halotan și ciclopropan, diabet zaharat etc.

Prin urmare, o problemă actuală este elaborarea altor vasopresoare, lipsite de proprietățile nedorite enumerate și eficiente atât la utilizarea lor izolată, cât și în combinare cu alte preparate medicamentoase cum ar fi ganglioblocantele.

Utilizarea combinată a derivaților izotioureici cu ganglioblocantele

Conform cercetărilor lui В.И. Гикавый (1972) și Е.А. Мухин și coaut., (1974), efectul hipertensiv al izoturonului se păstrează pe fundal de hipotensiunea, provocată de către ganglioblocante (hexametoniu, azametoniu). Izoturonul nu influențează reflexele presoare și depresoare care apar la stimularea electrică a segmentului central al nervului ischiatic și la administrarea propilonului, adică preparatul nu influențează transmiterea impulsurilor în ganglionii vegetativi. Efectul hipertensiv al izoturonului se păstrează și pe fundal de

administrare a azametoniului şi a trimetafanului la pacienţi în condiţii clinice (Васильев Б.М., Самотокин Б.А., 1972).

В.И. Гикавый (1972) şi Е.А. Мухин şi coaut., (1974) au demonstrat că ganglioblocantele îşi păstrează efectul specific blocant faţă de ganglionii vegetativi la stabilizarea TA cu izoturon – blocada ganglionară fără hipotensiune (fig. 48). Concomitent, potenţa şi durata acţiunii ganglioblocantelor, nu se modifică.

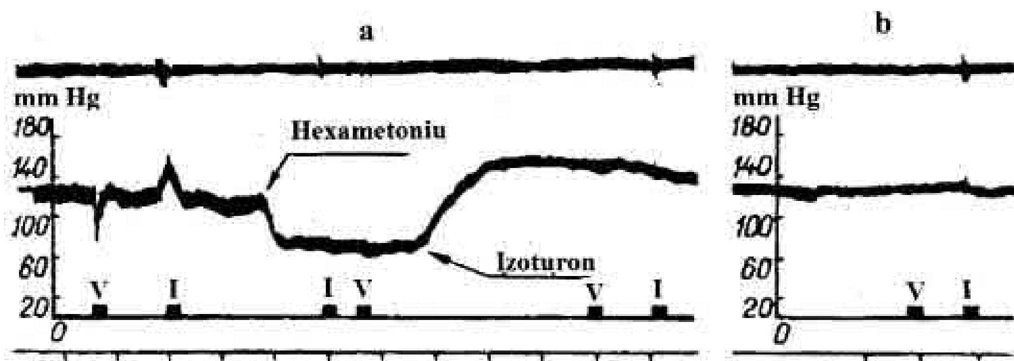


Fig. 48. *Chimograma experimentului cu administrarea unimomentană a izoturonului (5 mg/kg) pe fundalul blocului ganglionar, provocat cu hexametoniu (10 mg/kg): a – reacţia la stimularea nervului vag şi ischiatic până la administrarea substanţelor, pe fundalul acţiunii hexametoniului şi la al 2-lea min. după stabilizarea valorilor TA cu izoturon; b – reacţia la stimularea aceloraşi nervi la al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul hexametoniului. De sus în jos: respiraţia, TA, linia zero cu indicarea excitărilor; V – stimularea nervului vag, I – stimularea nervului ischiatic*

Analiza statistică a demonstrat că rezultatele experimentale obţinute atât la electrostimularea iniţială a nervilor, cât şi după administrarea hexametoniului şi izoturonului sunt semnificative ($p<0,001$). Electrostimularea nervului vag în condiţii obişnuite a dus la dezvoltarea reflexului depresor, în cadrul căruia valoarea TA a scăzut cu 37% faţă de valoarea înregistrată anterior excitării. Reflexul presor, generat la stimularea nervului ischiatic în condiţii obişnuite, a fost la fel exprimat şi a dus la creşterea TA cu 16%, comparativ cu nivelul predecesor excitării. Hexametoniul a micşorat TA cu 44%. Efectele ce s-au dezvoltat la stimularea nervilor pe fundalul acţiunii hexametoniului nu sunt semnificative statistic ($p>0,05$). Administrarea izoturonului pe fundalul blocadei ganglionare a determinat restabilirea şi stabilizarea nivelului TA, acesta atingând 120 mmHg la al 2-lea minut, sau cu 110% mai mult decât cel înregistrat pe fundalul hipotensiunii experimentale. După stabilizarea nivelului TA de către izoturon, ganglioblocantul şi-a menţinut acţiunea specifică de blocare a transmiterii impulsurilor prin ganglionii vegetativi (fig. 48). Rezultate similare au fost obţinute şi la electrostimularea nervului ischiatic (fig. 48). În acest caz nu

s-a observat dezvoltarea reacţiei presoare. Astfel, la administrarea unimomentană a izoturonului pe fundalul acţiunii hexametoniului se obţine restabilirea îndelungată (mai mult de o oră) a valorilor TA, cu păstrarea concomitentă a acţiunii ganglioblocantă specifică a hexametoniului, care se manifestă prin lipsa modificărilor parametrilor respectivi la excitarea sistemului nervos vegetativ şi somatic – blocada ganglionară fără hipotensiune cu izoturon (Гикавый В.И., 1972). Utilizarea combinată a hexametoniului cu substanţa vasoconstrictoare izoturon extinde posibilităţile de utilizare a acţiunii specifice ganglioblocante pentru profilaxia dezvoltării reacţiilor cardiovasculare nedorite, presoare şi depresoare, cu înlăturarea concomitentă a hipotensiunii arteriale.

În cercetări experimentale pe pisici В.И. Гикавый şi coaut (2014) au determinat că azametoniul îşi păstrează efectul de blocare a ganglionilor vegetativi şi după stabilizarea nivelului TA prin administrarea profeturului. Izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniul majorează şi stabilizează TA fără a diminua acţiunea protectoare a ganglioblocantelor referitor la reflexele cardiovasculare patologice (Coreţchi I., 2014; Ghicavîi V. şi coaut., 2014). Caracterul influenţei profeturului asupra acţiunii ganglioblocante a azametoniului s-a confirmat prin rezultatele experimentelor prezentate în figura (fig. 49).

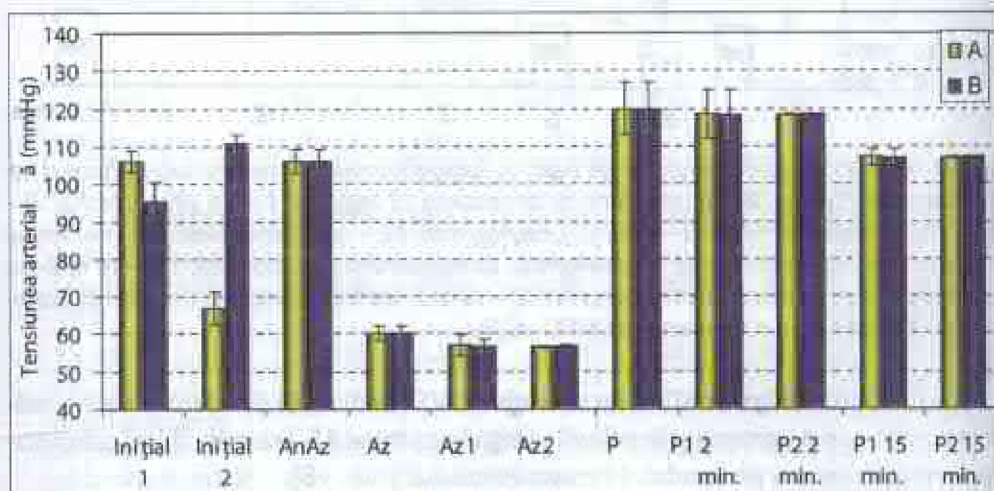


Fig. 49. *Influenţa asocierii azametoniului cu profeturul asupra reflexului presor (A – electrostimularea nervului vag) şi depresor (B – electrostimularea nervului ischiatic). Notă: Iniţial 1 – până la excitarea nervilor; Iniţial 2 – după excitarea nervilor; AnAz – anterior administrării azametoniului; Az – după administrarea azametoniului; Az1 – până la excitarea nervilor pe fundalul acţiunii ganglioblocantului; Az2 – după excitarea nervilor pe fundalul acţiunii ganglioblocantului; P – după administrarea profeturului; P1 2 min. – până la excitarea nervilor la 2 minute după stabilizarea tensiunii arteriale cu profetur; P2 2 min. – după excitarea nervilor la 2 minute după stabilizarea tensiunii arteriale cu profetur; P1 15 min. – până la excitarea nervilor la 15 minute după stabilizarea tensiunii arteriale cu profetur; P2 15 min. – după excitarea nervilor la 15 minute după stabilizarea tensiunii arteriale cu profetur*

Acţiunea hipertensivă a izoturonului în condiţiile blocadei ganglionare, provocate cu hexametoniu, într-o mare măsură depinde de modificările RPVG. MVC la utilizarea izoturonului pe fundalul hexametoniului este chiar mai mare, decât la administrarea izolată a izoturonului. Modificările descrise ale principalilor indici ai hemodinamicii sistemice TA, RPVG şi MVC, precum şi intercorelările dintre aceştia în condiţii de utilizare combinată a hexametoniului şi izoturonului, sunt prezentate în figura 50.

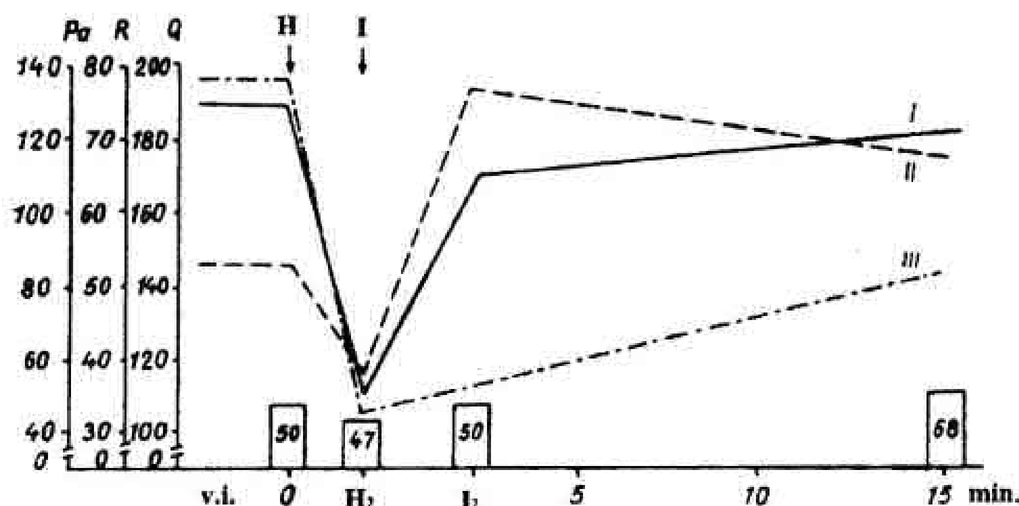


Fig. 50. *Modificările parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice sub influenţa hexametoniului (10 mg/kg) în asociere cu izoturonul (5 mg/kg): I – TA (Pa), mmHg; II – RPVG (R), dyn·sec·cm⁻⁵/kg; III – MVC (Q), ml/kg/min. V.I. – valorile iniţiale; H – momentul administrării hexametoniului; I – momentul administrării izoturonului; H2 – la al 2-lea min. după administrarea hexametoniului; I2 – la al 2-lea min. după administrarea izoturonului. Prin coloane este prezentat MVC, ml/kg.*

Similar modificărilor MVC, se schimbă şi VS cardiac. El de asemenea s-a mărit moderat şi s-a apropiat de valorile iniţiale către al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul hexametoniului (tab. 48).

Asemenea modificări unidirecţionate şi echivalente ale MVC şi VS s-au dezvoltat deoarece, deşi frecvenţa contracţiilor cardiace la utilizarea izoturonului în condiţii de blocadă ganglionară s-a modificat statistic semnificativ (la al 2-lea min.), aceste schimbări au fost minore. Ele nici nu pot fi referite la influenţele reflectorii asupra cordului, dar pot fi integral explicate prin variaţiile rezistenţei hidrodinamice, împotriva căreia lucrează muşchiul cardiac. Prezenţa bradicardiei mai puţin exprimate comparativ cu acea, care se determină la al 2-lea min. după administrarea izoturonului, iarăşi poate fi explicată prin efectul ganglioblocant al hexametoniului.

Astfel, modificările debitului cardiac la utilizarea combinată a izoturonului şi hexametoniului sunt determinate în special de modificările MVC. Dacă la al 2-lea min. după administrarea izoturonului în condiţii de blocadă ganglionară MVC s-a mărit cu 41%, atunci VSC la acelaşi interval de timp s-a mărit cu 37% (tab. 48). Deoarece majorarea evidentă a VSC, determinată la utilizarea izoturonului în combinare cu hexametoniul, nu a fost însoţită de mărirea concomitentă a vitezei lineare a circulaţiei sangvine (numărul circulaţiilor sangvine complete practic nu s-a modificat), aceasta nu a provocat modificări majore ale umplerii diastolice a cordului şi a VS. Volumul sistolic s-a mărit treptat, pe măsură ce majorarea VSC a fost însoţită de accelerarea fluxului sangvin.

Tabelul 48

Modificarea parametrilor principali ai circulaţiei sangvine la administrarea izoturonului (5 mg/kg) pe fundalul blocadei ganglionilor vegetativi de către hexametoniu (10 mg/kg) (n=12)

Parametrii	Valori iniţiale	La al 2-lea min după administrarea hexametoniului	p	Timp după administrarea izoturonului			
				Al 2-lea min.	p	Al 15-lea min.	p
TA, mmHg	134 ± 5,05	55 ± 4,51	< 0,001	132 ± 6,81	<0,001	128 ± 6,1	<0,001
FCC, bătăi/min.	168 ± 6,87	170 ± 6,74	< 0,5	163 ± 2,61	< 0,5	167 ± 3,62	< 0,2
VSC, ml/kg	46 ± 4,06	40 ± 3,51	< 0,1	55 ± 3,73	< 0,01	53 ± 3,07	< 0,01
MVC, ml/kg/min.	147 ± 7,85	80 ± 11,23	<0,001	113 ± 5,47	<0,001	132 ± 5,39	<0,001
Indicele cardiac, l/m² suprafaţă corp	1,73±0,32	0,93±1,14	<0,001	1,33±0,07	<0,001	1,55±0,07	<0,001
VS, ml	2,8±0,16	1,5±0,17	<0,001	2,2±0,11	<0,001	2,5±0,13	<0,001
Viteza liniară a fluxului sangvin pe porţiunea atriu drept-arteră femurală, sec.	5,9 ± 0,22	9,6 ± 0,57	< 0,001	6,4 ± 0,46	<0,001	6,5 ± 0,53	<0,001
RPVG, dyn·sec·cm^{-5}/kg	$74 \cdot 10^3 \pm 4{,}0 \cdot 10^3$	$56 \cdot 10^3 \pm 5{,}9 \cdot 10^3$	< 0,02	$96 \cdot 10^3 \pm 6{,}0 \cdot 10^3$	<0,001	$76 \cdot 10^3 \pm 3{,}8 \cdot 10^3$	<0,001
Numărul de circulaţii sangvine complete în min.	3,6 ± 0,43	2,1 ± 0,46	< 0,01	2,1 ± 0,23	< 0,5	2,6 ± 0,21	< 0,05
Timpul unei circulaţii sangvine complete, min.	0,32 ± 0,04	0,57 ± 0,03	< 0,01	0,48 ± 0,06	< 0,1	0,39 ± 0,07	< 0,05
LVS, g/cm	510 ± 39,9	138 ± 36,2	< 0,001	400 ± 43,9	<0,001	437 ± 28,6	<0,001

În perioadele mai tardive după utilizarea izoturonului, mărirea MVC a fost determinată de majorarea VSC, precum și de mărirea vitezei liniare a fluxului sangvin. Probabil, majorarea MVC, ce mărturisește despre îmbunătățirea perfuziei sangvine generale a țesuturilor organismului, demonstrează acțiunea pozitivă a izoturonului în blocada ganglionară.

Presupunerea despre starea benefică a perfuziei țesuturilor cu sânge la utilizarea combinată a izoturonului cu hexametoniul este confirmată și prin analiza altor indici ai hemodinamicii sistemice. În timp ce MVC în condiții de utilizare asociată a acestor substanțe se apropie de valorile inițiale (la al 15-lea min. după administrarea izoturonului), RPVG a rămas la fel ca și în starea inițială (tab. 48). Acest fenomen este exteriorizat și prin normalizarea TA. Prin urmare, se poate de conchis că la al 15-lea min. după administrarea izoturonului, starea circulației sangvine la animalele experimentale practic nu se deosebește de cea de la debutul experimentelor. Aceasta este demonstrat și prin alți indici. Astfel, viteza liniară a fluxului sangvin în circulația sangvină mică doar puțin o depășea pe cea inițială și practic era similară ei. Ea era semnificativ mai mare decât viteza determinată după administrarea hexametoniului. Necesită de menționat că valorile LVS la al 15-lea min. după administrarea izoturonului în codiții de blocadă ganglionară practic s-au apropiat de cele inițiale. Cordul expulzează în aortă un volum de sânge apropiat de cel normal în condiții de TA normală. Acest fenomen poate fi util mai ales pentru tratamentul pacienților cu afecțiuni ale miocardului.

Rezumând rezultatele experimentelor, necesită de menționat că izoturonul a restabilit valoarea TA după hipotensiunea, provocată de către hexametoniu, deja în perioadele precoce de utilizare a lui și a menținut TA, la valori apropiate de cele normale, timp îndelungat, chiar și la administrarea lui unimomentană.

Restabilirea hemodinamicii sistemice la administrarea izoturonului în condiții de blocadă ganglionară este asigurată nu doar prin mărirea RPVG, dar și prin majorarea perseverentă a debitului cardiac. Nu poate rămâne nemenționat și faptul că restabilirea debitului cardiac, care indiscutabil reflectă starea benefică a perfuziei tisulare, este determinată atât de expulzarea unei cantități de sânge depozitat, cât și de accelerarea fluxului sangvin, mai ales în sistemul circuitului mic.

И.Н. Ершова și Г.Л. Заветная (1973) în experimente pe pisici au demonstrat că izoturonul, administrat pe fundalul azametoniului, mărește TA și RPVG. Concomitent se micșorează FCC. MVC, VS și LVS se modifică diferit – sau se măresc, sau se micșorează. Mărirea TA este stabilă și de durată (nu mai puțin de o oră). Astfel, la utilizarea azametoniului în asociere cu izoturonul TA se mărește preponderent ca urmare a majorării RPVG. Posibilitatea utilizării concomitente a substanțelor gangliobIocante și a izoturonului, influența lor asupra sisteme-

lor hemodinamice principale a fost cercetată şi de către A.A. Шалимов şi coaut. (1971) în experimente asupra câinilor. Studiul efectului hemodinamic al utilizării concomitente a azametoniului şi hexametoniului cu izoturonul la câinii intacţi a demonstrat că modificări minimale ale tensiunii arteriale şi a celei venoase centrale au loc la administrarea unor cantităţi similare de azametoniu şi izoturon în doza de 5 mg/kg. La utilizarea hexametoniului, tensiunea arterială şi venoasă practic nu s-au modificat, dacă izoturonul era administrat în doze ce le depăşeau de 1,5-2 ori pe cele ale hexametoniului. Dacă doza hexametoniului era mai mare de 5 mg/kg, pentru stabilizarea tensiunii arteriale şi venoase era necesar de administrat de 3-4 ori mai mult izoturon. Concomitent, s-a confirmat faptul că izoturonul posedă tahifilaxie: efectul lui hipertensiv se micşora după fiecare injectare ulterioară. Prin urmare, preparatul necesită a fi administrat din start în cantitate, suficientă pentru asigurarea acţiunii lui miotonice.

La modificarea stării regimului hemodinamic la câinii intacţi după administrarea azametoniului în doza de 1 mg/kg (capabilă să provoace ganglioplegie totală) şi a izoturonului în aceeaşi cantitate nu au fost determinate modificări semnificative ale principalilor indici ai funcţiilor sistemului cardiovascular. Doar VSC după 30 min. de la administrarea preparatelor s-a mărit statistic semnificativ, în special pe contul plasmei. După o oră de la debutul experimentelor deosebiri semnificative ale volumului sângelui nu au fost determinate. Aceste modificări ale volumului sângelui circulant în lipsa altor modificări hemodinamice sunt explicate de către autori prin oscilaţiile raportului dintre rezistenţa pre- şi postcapilară în direcţia predominării primei. VSC se poate mări ca o consecinţă a accelerării difuziei capilare a lichidului tisular şi a majorării volumului plasmei, precum şi ca urmare a includerii în circulaţia rapidă a volumului eritrocitar suplimentar.

Modificările indicilor principali, ce caracterizează circulaţia sangvină sistemică, în mare parte sunt dependente de starea funcţională a vaselor terminale. Din aceasta reiese că cercetarea influenţei combinării hexametoniului cu izoturonul asupra circulaţiei sangvine ar fi incompletă fără cercetarea microcirculaţiei. Experimentele respective de elucidare a influenţei combinării substanţelor cercetate asupra vaselor terminale ale mezoapendixului şi ale piamaterului au fost efectuate de către В.И. Гикавый (1971). Rezultatele observărilor au demonstrat că aplicarea izoturonului pe fundalul administrării prealabile a hexametoniului determină constricţia vizibilă a arteriolelor de ordinul II şi III şi a metarteriolelor mezoapendixului, care până la aceasta, în rezultatul acţiunii hexametoniului, erau dilatate. Totuşi îngustarea nu depăşea indicii iniţiali ai acestor vase (tab. 49). Constricţia arteriolelor a fost însoţită de mărirea vitezei liniare a fluxului sangvin, care era încetinit după administrarea hexametoniului. Fluxul sangvin a devenit rapid şi laminar. În toate cazurile numărul capilarelor funcţionale s-a micşorat, iar după administrarea hexametoniului – s-a mărit.

Tabelul 49

Reactivitatea vaselor mezoapendixului şobolanilor la aplicarea izoturonului în diluţia 1:5000 în condiţii de blocadă ganglionară provocată cu hexametoniu în doza 20 mg/kg

Obiectul cercetării	Nr. observărilor	Starea iniţială	După 1 min. de la administrarea hexametoniului	p	După 2 min de la aplicarea izoturonului	p	După 5 min. de la spălarea izoturonului	p	După 2 min. de la aplicarea repetată a izoturonului	p
Arteriole de ordinul II, µm	9	35 ± 0,8	43 ± 0,6	< 0,001	34 ± 0,9	< 0,001	43 ± 0,6	< 0,001	34 ± 0,9	<0,001
Arteriole de ordinul III, µm	6	24 ± 1,0	32 ± 0,8	< 0,001	24 ± 1,0	< 0,001	32 ± 0,8	< 0,001	24 ± 1,0	<0,001
Metarteriole, µm	9	15 ± 0,7	23 ± 1,0	< 0,001	15 ± 1,0	< 0,001	23 ± 1,0	< 0,001	15 ± 1,0	<0,001
Venule, µm	9	36 ± 3,5	36 ± 3,5		36 ± 3,5		36 ± 3,5		36 ± 3,5	
Nr. capilarelor funcţionale	9	12 ± 1,3	17 ± 0,5	< 0,001	8 ± 1,2	< 0,001	16 ± 0,5	< 0,001	8 ± 1,3	<0,001
TA, mmHg	9	116 ± 2,4	74 ± 2,2	< 0,001	77 ± 2,9	< 0,2	78 ± 2,5	< 0,001	78 ± 2,7	< 0,1

În venule după aplicarea izoturonului, fluxul sangvin era încetinit, iar diametrul venulelor practic nu s-a modificat. În acelaşi timp s-a observat dispersarea elementelor figurante în flux. După 3-5 min. de la spălarea soluţiei aplicate, diametrul arteriolelor şi metarteriolelor s-a mărit, apropiindu-se de cel iniţial. La fel s-a mărit şi numărul capilarelor funcţionale. Fluxul sangvin rapid laminar, determinat după aplicarea izoturonului, s-a modificat prin încetinirea lui cu dispersarea elementelor sangvine figurante în flux. Izoturonul în diluţia 1:5000 la aplicarea pe suprafaţa mezenterului în condiţii obişnuite nu a exercitat influenţă asupra microcirculaţiei, pe când pe fundal de blocadă prealabilă a ganglionilor vegetativi cu hexametoniu substanţa a determinat modificări exprimate ale tonusului patului microvascular şi ale fluxului sangvin în el. Gradul micşorării diametrului elementelor patului vascular la aplicarea izoturonului în diluţia 1:5000 pe fundalul acţiunii hexametoniului era similar celuia, determinat la utilizarea soluţiei de izoturon 1:500 în condiţii obişnuite. Faptul că concentraţia izoturonului ineficientă în condiţii obişnuite (1:5000) a devenit eficientă în blocada ganglionară, demonstrează că sensibilitatea patului microvascular al mezoapendixului şobolanilor faţă de izoturon sub influenţa hexametoniului se măreşte semnificativ (Мухин Е.А., Гикавый В.И., 1981).

Administrarea hexametoniului a fost însoţită de dilatarea arterelor mici şi arteriolelor piamaterului, care s-a complicat cu încetinirea exprimată a fluxului sangvin atât în vasele arteriale, cât şi în cele venoase. Aplicarea izoturonului (3-4 picături în diluţia 1:5000) pe fundalul blocadei ganglionare a fost însoţită de asemenea de îngustarea lumenului atât a arterelor mici, cât şi a arteriolelor dilatate la administrarea hexametoniului (Мухин Е.А., Гикавый В.И., 1981). Fluxul sangvin prin aceste vase a devenit rapid, uniform şi laminar. Diametrul venulelor şi fluxul sangvin prin ele nu s-au modificat. După 3-5 min. de la spălarea soluţiei de izoturon aplicate, diametrul vaselor piale (artere mici şi arteriole) iarăşi s-a majorat, iar fluxul sangvin prin ele s-a încetinit, determinându-se şi dispersarea elementelor figurante ale sângelui în flux. La aplicarea repetată a soluţiei de izoturon s-a dezvoltat o reacţie a microvaselor mezoapendixului şi ale piamaterului, similară celeia determinate după prima aplicare. Astfel, fenomene de tahifilaxie nu au fost determinate.

Rezultatele acestor experimente confirmă că sensibilitatea arterelor piale faţă de izoturon după blocarea ganglionilor simpatici cu hexametoniu se măreşte. Soluţia de izoturon în diluţia 1:5000 la aplicarea pe suprafaţa piamaterului în condiţii obişnuite nu a determinat modificări ale vaselor piale. Izoturonul, administrat intravenos în condiţii de blocadă ganglionară, a favorizat constricţia arteriolelor de ordinul II şi III şi a metarteriolelor mezoapendixului, dilatate prin administrarea prealabilă a hexametoniului (fig. 51). Deja după 1 min. de la administrarea izoturonului, diametrul lor s-a micşorat în medie cu 13 μm pentru arteriolele de ordinul II, cu 12 μm – pentru arteriolele de ordinul III şi cu 9 μm – pentru metarteriole. Modificările diametrului vaselor au fost destul de semnificative şi s-au menţinut pe întreaga durată a cercetării (până la 50 min.). Concomitent cu constricţia vaselor, s-a mărit viteza fluxului sangvin, care după administrarea hexametoniului era încetinit şi uniform şi laminar. Numărul capilarelor funcţionale după administrarea izoturonului s-a micşorat. Diametrul venulelor şi fluxul sangvin prin ele practic nu s-a modificat.

La compararea rezultatelor, care reflectă gradul îngustării microvaselor după administrarea intravenoasă a izoturonului pe fundalul blocadei ganglionilor vegetativi cu hexametoniu, cu rezultatele, ce caracterizează aceleaşi fenomene după administrarea dozei identice de izoturon în condiţii obişnuite, se poate de conchis că în primul caz efectul administrării intravenoase a izoturonului faţă de arteriolele de ordinul II şi III este mai pronunţat, decât în al doilea. Cu alte cuvinte, în condiţii de denervare farmacologică, sensibilitatea vaselor către administrarea intravenoasă a izoturonului se măreşte.

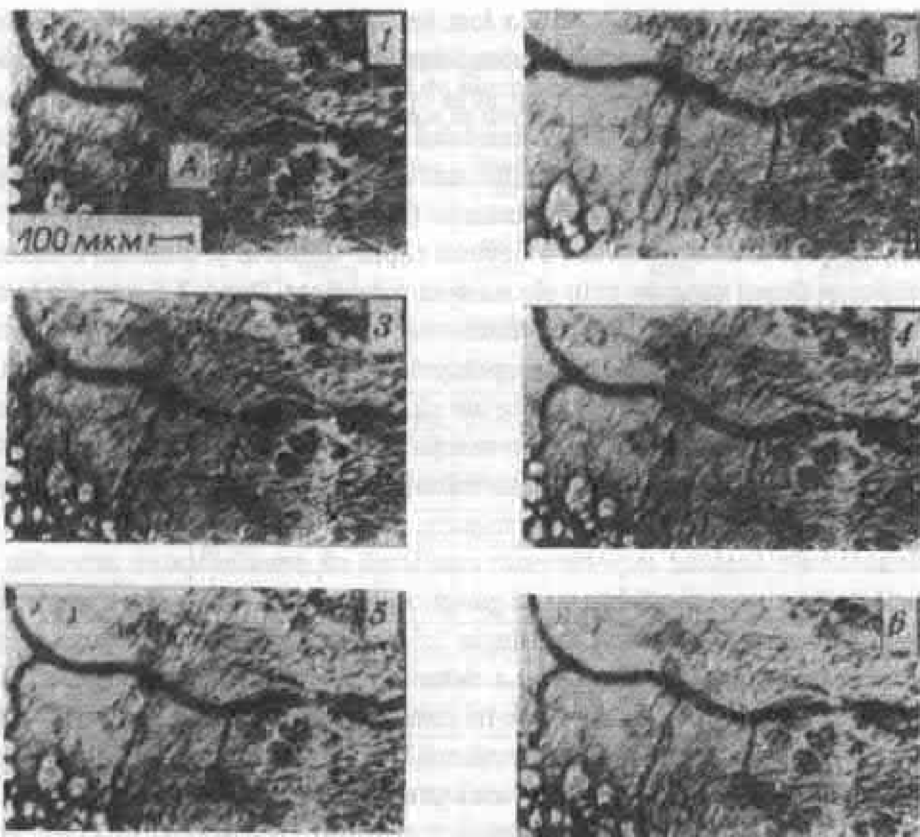


Fig. 51. *Vasele mezoapendixului şobolanilor la administrarea intravenoasă a izoturonului (20 mg/kg) pe fundalul blocadei vegetative, provocate cu hexametoniu (20 mg/kg): 1 – vasele mezenterului în stare iniţială, 2 – aceleaşi vase la primul minut după administrarea hexametoniului, 3 – aceleaşi vase la primul minut după administrarea izoturonului pe fundalul acţiunii hexametoniului, 4 – la al 10-lea minut, 5 – la al 30-lea minut, 6 – la al 50-lea minut*

Probabil, acele regiuni ale patului microvascular (arteriole de ordinul II şi III), care se află sub influenţa mai mare a reglării nervoase (Мчедлишвили Г.И., 1958; Zweifach, 1961; Orkin, 1967), manifestă o sensibilitate mai mare faţă de izoturon pe fundalul acţiunii hexametoniului, comparativ cu celelalte regiuni (metarteriole, sfinctere precapilare) cu reglare preponderent umorală.

Diametrul arterelor mici ale piamaterului, dilatate după administrarea hexametoniului, deja la primul minut după administrarea izoturonului s-a micşorat în medie cu 33 μm. Ulterior (după 5-10 min.), lumenul vaselor s-a mărit treptat şi a ajuns la valorile iniţiale. După 20 min. el a devenit puţin mai mare decât cel iniţial, dar concomitent era mai mic, decât după injectarea hexametoniului (fig. 52)

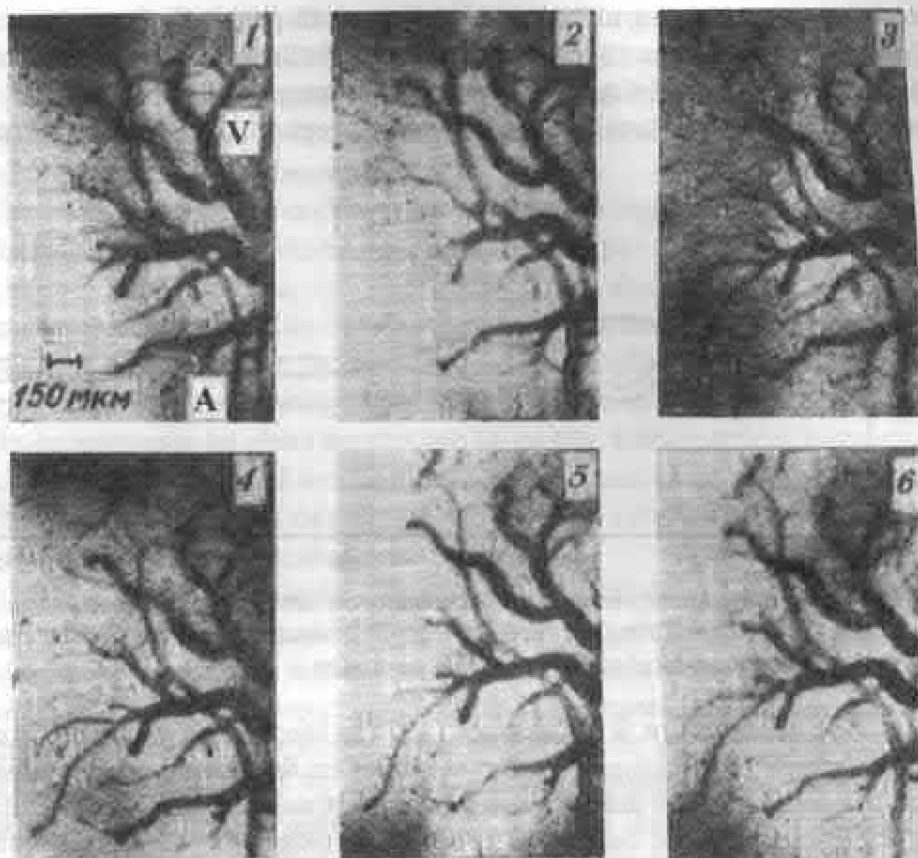


Fig. 52. *Vasele piamaterului şobolanilor la administrarea intravenoasă a izoturonului (20 mg/kg) pe fundalul blocadei ganglionare, provocate cu hexametoniu (20 mg/kg): 1 – vasele piale în stare iniţială, 2 – aceleaşi vase la primul minut după administrarea hexametoniului, 3 – aceleaşi vase la al 3-lea minut după administrarea izoturonului pe fundalul acţiunii hexametoniului, 4 – la al 10-lea minut, 5 – la al 30-lea minut, 6 – la al 50-lea minut; A – arteră mică, V – venulă*

În experimentele de elucidare a influenţei substanţelor cercetate asupra unor indici ai regimului de oxigenare, efectuate pe şobolani, s-a determinat că, la utilizarea intraperitoneală asociată a hexametoniului şi izoturonului, prima fază de majorare a consumului oxigenului, înregistrată la utilizarea hexametoniului, lipseşte (Гикавый В.И., 1971). Necesită de menţionat că combinarea hexametoniului cu izoturonul a provocat o micşorare mai pronunţată a consumului oxigenului de către organism cu o durată de 2 ore şi mai mult (fig. 53). Probabil, izoturonul a preîntâmpinat hipotensiunea şi a înlăturat stimularea compensatorie a respiraţiei. Acest fapt este confirmat prin lipsa modificărilor exprimate ale respiraţiei externe la animale în timpul experimentului şi prin micşorarea semnificativă a consumului oxigenului de către şobolani (în medie cu 30%) în primele 10-30 min. după administrarea preparatelor, pe când hexa-

metoniul a majorat consumul oxigenului în această perioadă. Concomitent, o importanţă deosebită o pot avea micşorarea metabolismului bazal în rezultatul inhibării funcţiei glandei tiroide atât de către hexametoniu, cât şi de către izoturon, precum şi acţiunea neurotropă a acestor preparate, menţionate anterior.

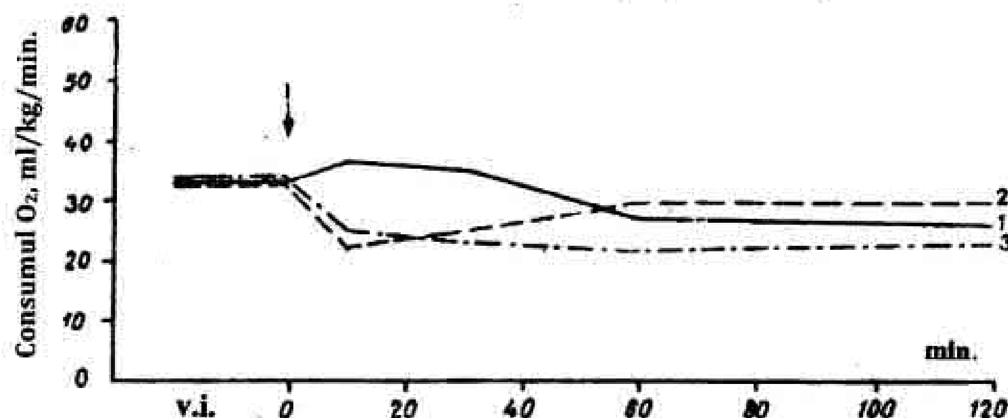


Fig. 53. *Dinamica modificării consumului oxigenului de către şobolani sub influenţa hexametoniului (1) în doza 20 mg/kg, izoturonului (2) în doza 20 mg/kg şi a asocierii lor (3). Săgeata indică momentul administrării preparatelor*

Cu scop de comparare, B.И. Гикавый (1971) a efectuat experimente de cercetare a influenţei combinaţiei hexametoniului cu fenilefrina asupra acestui indice. S-a determinat că administrarea intraperitoneală a fenilefrinei în doza 5 mg/kg este însoţită de majorarea consumului oxigenului de către şobolani cu durata până la 1-1,5 ore şi mai mult. Nivelul înalt şi îndelungat de mărire a consumului oxigenului de către animale s-a menţinut şi la utilizarea combinată a hexametoniului cu fenilefrina (fig. 54).

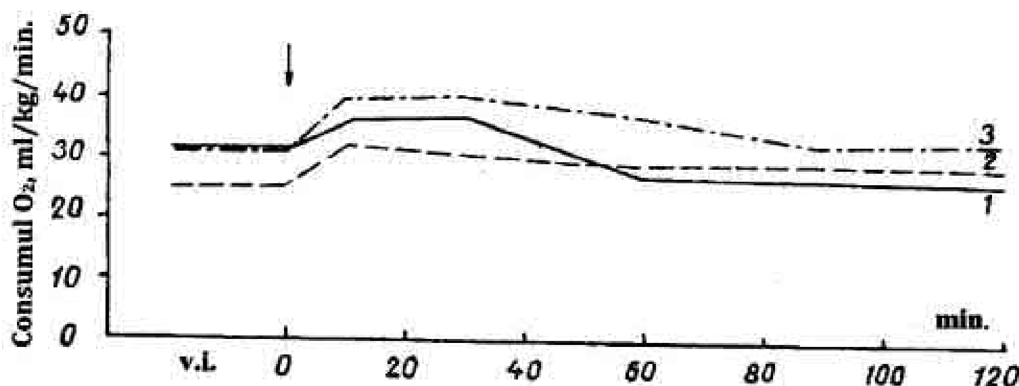


Fig. 54. *Dinamica modificării consumului oxigenului de către şobolani sub influenţa hexametoniului (1) în doza 20 mg/kg, fenilefrinei (2) în doza 5 mg/kg şi a asocierii lor (3). Săgeata indică momentul administrării preparatelor*

Astfel, izoturonul şi fenilefrina, care se referă la grupa preparatelor hipertensive, exercită influenţă diferită asupra consumului oxigenului de către şobolani, şi anume: izoturonul provoacă micşorarea consumului oxigenului, pe când fenilefrina îl măreşte. Un efect similar s-a determinat la utilizarea combinaţiei acestor vasopresoare cu hexametoniul.

Diversitatea factorilor, ce determină modificarea regimului de oxigenare a organismului, impune necesitatea elucidării amănunţite a influenţei preparatelor cercetate şi a combinării lor asupra diferitor lanţuri ale sistemului de asigurare a organismului cu oxigen. Este interesant de comparat rezultatele deja descrise cu rezultatele experimentelor, în care a fost cercetată influenţa aceloraşi substanţe asupra conţinutului oxihemoglobinei în sângele arterial şi în cel venos.

În experimente pe pisici anesteziate cu uretan, administrarea intravenoasă a izoturonului pe fundalul hexametoniului a fost însoţită de restabilirea rapidă şi vizibilă a nivelului TA şi de micşorarea moderată a frecvenţei respiraţiei, care era mărită după administrarea hexametoniului.

Conţinutul oxihemoglobinei în sângele arterial după injectarea intravenoasă a izoturonului pe fundalul acţiunii hexametoniului s-a micşorat moderat (fig. 55). Necesită de menţionat că această micşorare a oxigenării sângelui arterial era mai puţin exprimată, decât la utilizarea izolată a izoturonului. După câteva minute, conţinutul oxihemoglobinei în sângele aortal s-a restabilit, iar ulterior – la 60-90 min. – s-a mărit semnificativ statistic. Această majorare, probabil, este determinată de o careva diminuare a influenţei vasoconstrictoare a izoturonului asupra vaselor pulmonare pe fundalul acţiunii hexametoniului, fapt confirmat printr-un nivel mai mic al TA determinat în această perioadă de timp.

Saturaţia cu oxigen a sângelui venos după administrarea izoturonului pe fundalul acţiunii hexametoniului deja la al 2-lea min. s-a micşorat semnificativ. Această scădere a fost mai mare, decât la utilizarea izoturonului în condiţii obişnuite. Pe parcurs, oxigenarea sângelui venos s-a micşorat şi mai mult şi către al 30-lea min. a constituit doar 2/3 din cea iniţială. S-a constatat că micşorarea maximă a oxigenării sângelui venos la administrarea izolată a izoturonului a fost cea mai mare la al 60-lea min. Modificările oxigenării sângelui venos în aceste condiţii pot fi explicate prin schimbările fluxului sangvin tisular, a vitezei şi a distribuţiei preparatului la nivelul microcirculaţiei.

Devierile diferenţei artero-venoase şi ale coeficientului de utilizare a oxigenului pe porţiunea aortă-vena cava posterioară sub influenţa izoturonului pe fundalul blocadei ganglionare au fost mai mari, decât devierile, determinate în experimentele cu utilizarea izolată a izoturonului (fig. 26).

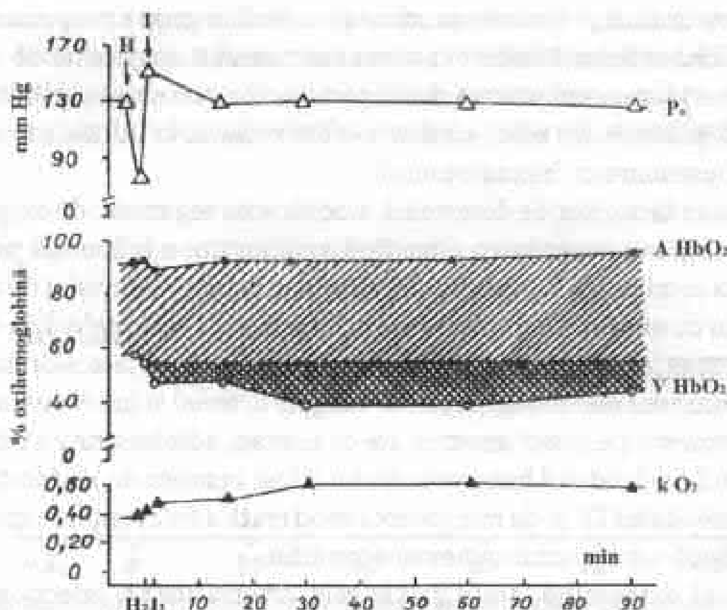


Fig. 55. *Modificarea TA și a unor indici ai regimului de oxigenare la utilizarea combinată a izoturonului cu hexametoniul. De sus în jos: TA (Pa), mmHg; saturația în oxigen a sângelui arterial (A HbO_2) și venos (V HbO_2) cu diferența artero-venoasă în % oxihemoglobină; diferența artero-venoasă a oxigenului după administrarea izoturonului față de fundalul hexametoniului; coeficientul de utilizare a oxigenului (kO_2) pe porțiunea aortă-vena cava posterioară; H – momentul administrării hexametoniului; I – momentul administrării izoturonului; H2 – la al 2-lea min. după administrarea hexametoniului; I2 – la al 2-lea min. după administrarea izoturonului*

Valorile, care caracterizează acești indici la al 2-lea și la al 15-lea min. după administrarea izoturonului în condiții de blocadă ganglionară, au fost mai mici comparativ cu cele determinate în aceleași intervale de timp după utilizarea doar a hexametoniului. Ele le depășeau pe ultimele doar după 15-30 min. de la injectarea izoturonului pe fundalul acțiunii hexametoniului. Prin urmare, la restabilirea de către izoturon a nivelului TA, micșorat sub influența hexametoniului, astfel de indici ai echilibrului de oxigenare al organismului, cum sunt diferența artero-venoasă a oxigenului și coeficientul de utilizare a lui pe porțiunea aortă-vena cava posterioară, erau înalți. Ei (la 30-60 min. după utilizarea izoturonului pe fundalul blocadei ganglionare) depășeau valorile respective, determinate la utilizarea izolată a hexametoniului și a izoturonului.

Având o anumită reprezentare despre caracterul influenței izoturonului, fenilefrinei, hexametoniului și a combinării lor asupra consumului general al oxigenului și oxigenarea sângelui arterial și venos, a fost necesar de evaluat modificările posibile ale respirației tisulare ale organelor vital-importante (creier, cord, ficat și rinichi), care se dezvoltă la utilizarea preparatelor cercetate.

Raționalitatea efectuării unor astfel de cercetări este argumentată prin faptul că substanțele investigate ar putea influența nu doar acele verigi ale sistemului complex respirator, care asigură aportul oxigenului la țesuturi, dar și nemijlocit asupra proceselor de oxido-reducere ale lor.

Rezultatele experimentelor, efectuate pe șobolani, au demonstrat că direcția modificărilor consumului oxigenului de către țesuturile creierului, cordului, ficatului și ale rinichilor la administrarea asociată a hexametoniuliu și izoturonului este similară, dar gradul acestor modificări nu este identic. Și, într-adevăr, consumul oxigenului de către țesuturile organelor cercetate comparativ cu cel inițial s-a majorat cu 20, 30, 41 și cu 42% corespunzător (fig. 56). Dar această mărire s-a dovedit a fi semnificativă statistic doar pentru creier, cord și pentru rinichi. Majorarea mai exprimată a consumului oxigenului de către țesuturile rinichilor comparativ cu lotul de control corelează cu faptul, că în experimente pe câini izoturonul în condiții de blocadă ganglionară mărea brusc cantitatea urinei eliminate ca urmare a intensificării capacității de filtrare a rinichilor (fig. 57) (Гикавый В.И., 1970).

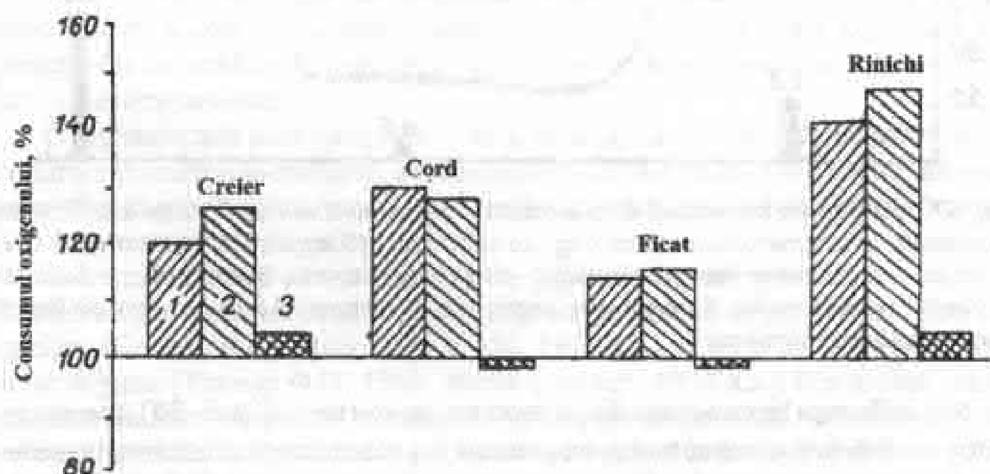


Fig. 56. *Modificarea respirației tisulare a creierului, cordului, ficatului și a rinichilor șobolanilor la utilizarea combinată a hexametoniului cu izoturonul, % comparativ cu datele de control, considerate 100: 1 – cantitatea oxigenului consumat, 2 – cantitatea bioxidului de carbon eliminat, 3 – coeficientul respirator*

Analiza rezultatelor experimentelor efectuate a demonstrat că, la utilizarea hexametoniului în asociere cu izoturon, consumul oxigenului de către țesuturile creierului, cordului, ficatului și ale rinichilor s-a mărit moderat comparativ cu norma, dar a fost semnificativ mai mic decât în experimentele cu utilizarea izolată a hexametoniului.

În baza datelor expuse în tabelul 50, se poate de menționat că izoturonul pe fundalul hexametoniului micșorează consumul oxigenului de către țesuturile creierului, cordului, ficatului și ale rinichilor comparativ cu indicii, determinați la utilizarea izolată a hexametoniului. Această acțiune a izoturonului poate fi explicată atât prin influența directă a preparatului asupra normalizării metabolismului tisular, stimulat de către gangliolitice, cât și prin micșorarea formării produșilor metabolismului neoxidați în totalitate la utilizarea combinată a substanțelor cercetate comparativ cu hexametoniul izolat.

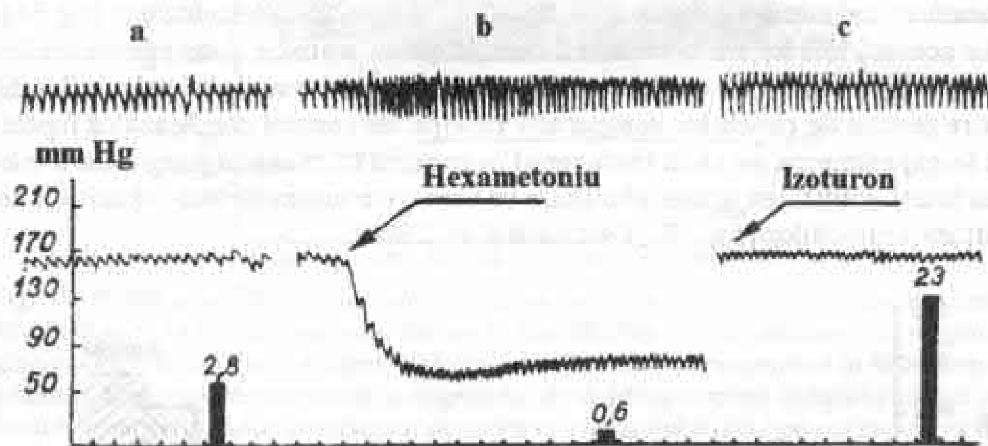


Fig. 57. *Modificarea respirației, TA și a cantității de urină eliminate la câini la utilizarea combinată a hexametoniului (5 mg/kg) cu izoturonul (5 mg/kg): a – valorile inițiale, b – după administrarea hexametoniului, c – după administrarea izoturonului pe fundalul acțiunii hexametoniului; de sus în jos: respirația, TA, timpul (1 min.); coloanele indică cantitatea urinei eliminate*

Sub influența hexametoniului în asociere cu izoturonul (tab. 50), corespunzător modificărilor consumului oxigenului s-a schimbat și cantitatea bioxidului de carbon eliminat de către țesuturile creierului, cordului, ficatului și ale rinichilor. În același timp, eliminarea bioxidului de carbon de către secțiunile de organe s-a caracterizat prin tendința de majorare și a fost mai mare pentru creier în medie cu 26%, pentru cord - cu 28, pentru ficat - cu 15 și pentru rinichi - cu 48%, comparativ cu animalele lotului de control. Diferența acestor valori este semnificativă statistic pentru ficat și rinichi și nesemnificativă pentru cord și ficat. Necesită de menționat că eliminarea bioxidului de carbon de către țesuturile organelor cercetate la utilizarea combinată a izoturonului și hexametoniului a fost mai pronunțată, decât în experimentele cu utilizarea izolată a hexametoniului.

Tabelul 50

Respiraţia tisulară a creierului, cordului, ficatului şi a rinichilor după administrarea hexametoniului şi a asocierii lui cu izoturonul şi fenilefrina, comparativ cu indicii de control, %

Organul cercetat	Hexametoniu (20 mg/kg)		Hexametoniu (20 mg/kg) şi izoturon (20 mg/kg)		Hexametoniu (20 mg/kg) şi fenilefrină (5 mg/kg)	
	Consumul O_2	Eliminarea CO_2	Consumul O_2	Eliminarea CO_2	Consumul O_2	Eliminarea CO_2
Creier	+45	+79	+20	+26	+60	+88
Cord	+107	+123	+30	+28	+84	+98
Ficat	+28	+24	+14	+15	+34	+47
Rinichi	+50	+46	+42	+48	+55	+71

Modificările proporţionale ale cantităţii oxigenului consumat şi ale bioxidului de carbon eliminat de către ţesuturile creierului, cordului, ficatului şi ale rinichilor după administrarea hexametoniului în asociere cu izoturon nu au determinat schimbări importante şi statistic semnificative ale coeficientului respirator.

Rezultatele expuse permit de concluzionat că utilizarea combinată a hexametoniului cu izoturonul este însoţită de modificări mai puţin exprimate ale proceselor de oxidare în organism, decât acelea, determinate la utilizarea izolată a hexametoniului.

O reprezentare mai completă despre avantajele posibile ale utilizării combinării hexametoniu-izoturon, comparativ cu utilizarea asociată a unor adrenomimetice şi gangliolitice, poate fi obţinută la compararea rezultatelor influenţei lor asupra respiraţiei tisulare.

Este cunoscut că adrenomimeticele (epinefrină, norepinefrină, efedrină, fenilefrină) exercită efect stimulator asupra consumului oxigenului de către organism (Бендер К.И., 1966; Парий Б.И., 1970 ş.a.), la fel şi de către ţesuturile unor organe (Тринус Ф.П., 1965; Meier şi coaut., 1965 ş.a.). Din aceste considerente au fost comparate rezultatele influenţei izoturonului şi a asocierii lui cu hexametoniul asupra respiraţiei tisulare a organelor de importanţă vitală cu rezultatele, obţinute la utilizarea fenilefrinei şi a combinării ei cu acelaşi ganglioblocant. Necesitatea acestei comparări a fost impusă de faptul că, la cercetarea influenţei acestor preparate vasoconstrictoare (fenilefrină, izoturon) şi a combinării lor cu hexametoniul asupra consumului general al oxigenului de către şobolani, au fost obţinute rezultate, ce indică la deosebiri în acţiunea lor.

Rezultatele utilizării asociate ale hexametoniului cu fenilefrina erau apropiate celora obţinute în experimentele cu utilizarea izolată a acestor substanţe.

Datele prezentate în tabelul 50 denotă că, spre deosebire de izoturon, care a micşorat efectul stimulator al hexametoniului faţă de consumul oxigenului de către ţesuturile organelor cercetate, fenilefrina a potenţat această acţiune a gangliolíticului. Se poate considera, că stimularea proceselor de oxidare în

organele cercetate sub influența fenilefrinei pe fundalul hexametoniului este determinată de influența ei mai pronunțată asupra structurilor adrenergice în condițiile denervării farmacologice.

Concomitent cu majorarea consumului oxigenului de către țesuturi sub influența hexametoniului cu fenilefrina, s-a mărit semnificativ și eliminarea bioxidului de carbon. Eliminarea bioxidului de carbon de către țesuturile majorității organelor cercetate după utilizarea asociată a hexametoniului cu fenilefrina era puțin mai mare, decât în experimentele cu utilizarea izolată a hexametoniului, și a depășit semnificativ valorile obținute în experimentele cu utilizarea hexametoniului în combinare cu izoturonul.

Modificările determinate ale consumului oxigenului și eliminării bioxidului de carbon de către țesuturile creierului, cordului, ficatului și ale rinichilor au condiționat și creșterea nesemnificativă a coeficientului respirator, valoarea căruia în această serie de experimente era puțin mai mare, decât la animalele de control: în medie 0,72±0,002 pentru creier, 0,81±0,02 – pentru cord, 0,85±0,01 – pentru ficat și 0,90±0,02 – pentru rinichi, ce a constituit 118, 111, 109 și 110%. Diferența acestor valori în toate cazurile era semnificativă statistic.

Utilizarea asociată a hexametoniului cu izoturonul s-a dovedit a fi destul de eficientă în acțiunea toxică a oxigenului sub presiune mărită. Conform lui К.Л. Матковский (1972), această combinare practic a asigurat normalizarea coeficientului pulmonar și a hematocritului la șobolani, supuși pe parcursul a 50 min. acțiunii oxigenului sub presiunea de 6 atm. Concomitent cu influența pozitivă asupra parametrilor indicați, izoturonul în asociere cu hexametoniul a preîntâmpinat complet sau a diminuat la șobolani dereglările echilibrului acido-bazic și modificările conținutului acizilor lactic și piruvic, care se dezvoltă în oxigenarea hiperbară (Матковский К.Л., Балан Н.А., 1973; Боцолин П.С. și coaut., 1981).

Într-un șir de lucrări a fost cercetată posibilitatea utilizării asociate a izoturonului cu ganglioblocantele în șocul experimental. În experimente asupra pisicilor И.Н. Ершова și Г.Л. Заветная (1973) au determinat că, după administrarea intravenoasă a izoturonului pe fundalul azametoniului în faza torpidă a șocului semnificativ se mărește TA, LVS și RPVG și se micșorează frecvența contracțiilor cardiace. Prin urmare, în condițiile blocadei ganglionare în șoc vasele nu doar că păstrează sensibilitatea față de izoturon, dar aceasta este chiar puțin majorată.

И.Н. Ершова (1972) a cercetat în experimente asupra șobolanilor modificările microcirculației sub influența preparatelor ganglioblocante și vasopresoare în condiții de șoc traumatic experimental. Autorul a determinat că aplicarea sol. de izoturon (2 mg/ml) pe suprafața mezoapendixului după administrarea azametoniului cauzează îngustarea lumenului vaselor și micșorarea numărului capilarelor funcționale, dar în acest caz, spre deosebire de modificările ce apar la aplicarea norepinefrinei, se determină accelerarea fluxului sangvin, care nu este însoțită de intensificarea agregării eritrocitelor.

Este cunoscut că, în șocul oligemic grav, terapia transfuzională nu întotdeauna normalizează circulația sangvină sistemică, iar asocierea ei cu preparatele vasoconstrictoare sau vasodilatatore este puțin eficientă (Hardaway și coaut., 1965; Jacobson, 1968; Lutz, 1969). A.A. Шалимов și coaut. (1971) au efectuat cercetări asupra câinilor, la care în șocul oligemic au utilizat, împreună cu reinfuzia sângelui, combinarea ganglioblocantului azametoniu cu izoturon. Autorii au determinat că utilizarea ganglioblocantelor și izoturonului în terapia hemotransfuzională a șocului oligemic experimental contribuie la mărirea VSC, VS și MVC, intensificarea circulației sangvine sistemice. Modificările favorabile ale circulației sangvine se dezvoltă ca urmare a influențelor reglatorii ale azametoniului și izoturonului asupra tonusului vascular. Este de menționat că RPVG și rezistența în circulația pulmonară se micșorează. Probabil, lipsa deosebirilor statistic semnificative ale TA și mărirea concomitentă a MVC se explică prin majorarea returului sangvin venos ca urmare a micșorării tonusului vaselor rezistive și a măririi tonusului vaselor capacitante în aceste condiții. Aceasta demonstrează înlăturarea fenomenului agregării și sechestrării celulelor sangvine. Îmbunătățirea indicilor hemodinamici și ai microcirculației a favorizat diminuarea acidozei metabolice grave și majorarea bazelor tampon predominant pe contul bicarbonatului și lichidarea deficitului de baze. Autorii menționează că, la utilizarea reinfuziei sangvine în asociere cu azametoniu și izoturon, toți câinii au supraviețuit. În lotul de control din 10 animale doar doi câini au supraviețuit mai mult de 24 ore.

Astfel, utilizarea asociată a ganglioblocantelor și a izoturonului în stările de șoc este însoțită de influență pozitivă asupra tonusului vascular și favorizează normalizarea parametrilor principali ai circulației sangvine. Această asociere s-a dovedit a fi de o eficiență înaltă și sigură în hemoragia experimentală gravă.

Rezultatele cercetărilor experimentale, efectuate de către E.A. Мухин (1967), В.И. Гикавый (1971), А.А. Шалимов și coaut. (1971, 1975, 1977), И.Н. Ершова și Г.А. Заветная (1973), E.A. Мухин și coaut. (1974), au servit ca fundament pentru cercetarea în clinică a asocierii izoturonului cu ganglioblocantele în diferite forme ale patologiei chirurgicale grave.

Metoda utilizării acestei asocieri de substanțe în clinică a fost elaborată amănunțit de către A.A. Шалимов și coaut. (1971). Conform relatărilor autorilor, tehnica metodei se bazează pe faptul că efectul vasoactiv maxim al substanțelor ganglioblocante selectate (azametoniu, hexametoniu) și izoturonuliu se dezvoltă concomitent după 3-5 minute de la administrarea intravenoasă și durează aproximativ o oră, dacă aceste preparate sunt utilizate în doză nu mai mică de 1 mg/kg corp (Денисенко П.П., 1959; Мухин Е.А., 1967). Modificările minime în starea sistemului cardiovascular se dezvoltă la administrarea concomitentă intravenoasă a cantităților echivalente de azametoniu și izoturon (1-3 mg/kg). La utilizarea hexametoniului (1 mg/kg) în calitate de vasodilatator intensitate circulației sangvine nu se deosebește de cea normală, dacă izotu-

ronul este utilizat în doza de 1,5-2 mg/kg. În cazul stării normodinamice a sistemului cardiovascular, precum și la pacienții de vârstă înaintată, ateroscleroză și boală hipertonică concomitente, autorii au utilizat 1 mg/kg azametoniu cu izoturon. În caz de manifestări de stres emoțional preoperator și hiperdinamie hexametoniul era introdus în doza 1 mg/kg și izoturonul - 1-1,5 mg/kg. După 1-2,5 min. de la injectarea ganglioblocantelor și izoturonului apare efectul lor vasomotor, care este identificat prin modificarile de durată scurtă a TA sau prin stabilizarea valorilor ei la nivel apripiat de cel inițial. În caz de hipotensiune arterială TA se mărește până la normă. Concomitent se dezvoltă acțiunea gangliopiegică clară a amestecului medicamentos administrat, care provoacă blocada ganglionului ciliar și dilatarea pupilei până la diametrul de 4-6 mm.

În majoritatea observărilor, A.A. Шалимов și coaut. (1975) recomandă să se administreze doza calculată a ganglioblocantelor și izoturonului intravenos și împreună. Doar în cazul sindromului hiperkinetic exprimat este necesar de administrat inițial doza calculată a gangliolíticului și după 1-1,5 min. - izoturonul. Aceasta permite evitarea măririi TA scurte, dar nedorită la acești pacienți. Pacienților cu tendință spre stări hipotensive și hipodinamie inițial li se administrează izoturonul, iar apoi după 1-1,5 min. - ganglioblocantul. În același timp, autorii menționează că pentru izoturon este caracteristică tahifilaxia și doza lui calculată necesită a fi administrată unimomentan și în totalitate. În caz contrar, sub acțiunea ganglioblocantelor se poate dezvolta vasoplegie, manifestată prin hipotensiune arterială, care este înlăturată ușor prin terapia infuzională suplimentară.

Finalizarea acțiunii preparatelor administrate este recunoscută prin îngustarea pupilei și apariția oscilațiilor hemodinamicii, care anterior lipseau chiar și în cele mai traumatizante momente ale intervenției chirurgicale. Dacă operația se prelungește, repetat se administrează aceeași doză de ganliolitice și izoturon, fapt care favorizează evoluția stabilă a intervenției chirurgicale.

Noua metodă de reglare a tonusului vascular a fost utilizată cu succes la 262 pacienți cu scopul sporirii rezistenței către influențele nefavorabile ale traumatismului operator, hemoragiilor și șocului (Шалимов А.А. și coaut., 1971, 1973, 1975, 1977).

Parametrii de bază ai circulației sangvine au fost cercetați la 51 pacienți pe parcursul efectuării intercențiilor chirurgicale complicate cu utilizarea metodei noi de reglare a tonusului vascular (Шалимов А.А. și coaut., 1975). MVC și indicele cardiac s-au mărit. Indicii TA sistemice, ritmului cardiac, volumului plasmatic și sangvin, VS și LVS nu s-au deosebit statistic de indicii respectivi de până la operație erau aproape de norma fiziologică. RPVG s-a micșorat, iar tensiunea venoasă centrală s-a mărit. Coraportul indicat al parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice, în opinia autorilor, demonstrează că metoda propusă provoacă modificări intenționate ale tonusului vascular, care constau din micșorarea rezistenței vaselor rezistive și mărirea tonusului vaselor capacitante.

Patul vascular pulmonar în condițiile acțiunii vasoactive a ganglioblocantelor și izoturonului a reacționat la agresiunea chirurgicală prin mărirea tensiunii medii în artera pulmonară, timpului circulației sangvine, rezistenței patului vascular și a lucrului ventriculului drept. Volumul central sangvin și raportul lui la VSC de asemenea s-au mărit. După cum subliniază autorii, toate aceste devieri nu le depășeau pe cele obișnuite și pe modificările compensatorii bine suportate.

Rezultate pozitive la dirijarea tonusului vascular cu aceiași combinare de substanțe au fost obținute la pacienți cu hemoragii masive și deficit sanguin. Performanța sistemului cardiovascular a fost menținută la un nivel suficient de înalt pe contul intensificării returului sangvin venos către cord, care la rândul său a determinat mărirea tonusului venos, sincronă cu micșorarea tonusului arterial. Dacă intervenția chirurgicală nu se complică cu hemoragie masivă, atunci utilizarea asociată a gangliolіticelor și izoturonului, pe lângă mărirea tonusului vaselor capacitante și micșorarea rezistenței vaselor rezistive, contribuie la mărirea gradientului rezistenței precapilare asupra celeia postcapilare, ce determină majorarea VSC.

În condiții de deficit operator al VSC, includerea în terapia intensivă a metodei reglării tonusului vascular cu ganglioblocante și izoturon asigură restabilirea completă a circulației sanguine eficiente, în particular prin următoarele fenomene. Nu se determină exces de lactat, hipercoagulare și dereglări ale echilibrului acido-bazic; conținutul sodiului în urină se micșorează în medie cu 38%, iar al potasiului – se mărește cu 27%. După cum menționează A.A. Шалимов și coaut. (1977), utilizarea metodei complexe de dirijare a funcției sistemului cardiovascular permite de asigurat cel mai eficient normovolemia și circulația sangvină, adecvată nivelului proceselor metabolice în organism în cele mai complicate și extinse operații, însoțite de hemoragie masivă. La pacienții, operați în condiții de acțiune concomitentă a ganglioblocantelor și izoturonului, autorii nu au depistat în perioada postoperatorie precoce modificări semnificative ale hemodinamicii centrale (Шалимов A.A. și coaut., 1977). Astfel, influența asociată a azametoniului și izoturonului asupra circulației sanguine a pacienților operați a determinat prezervarea în perioada postoperatorie a unor valori practic similare celora din perioada preoperatorie ale VSC și ale performanței sistemului cardiovascular. O particularitate distinctivă a regimului hemodinamic este mărirea tensiunii venoase centrale în mediu cu 40% ca rezultat al măririi tonusului colectorului venos. Toate aceste demonstrează, după cum menționează autorii, lichidarea totală a influențelor stresante ale traumatismului operator la utilizarea metodei de dirijare a tonusului vascular, care permite normalizarea rapidă a performanței sistemului cardiovascular. În baza datelor experimentale și a observărilor clinice, A.A. Шалимов și coaut. (1977) au conchis că utilizarea asociată a gangliolіticelor și izoturonului contribuie la restabilirea hemodinamicii datorită măririi predominant a tonusului vaselor de capacitanță, concomitent se mărește returul venos către cord și MVC.

A.A. Шалимов şi coaut. (1977) au cercetat caracterul modificărilor hemodinamicii în timpul traumatismului operator în cadrul reglării complexe a mecanismelor circulaţiei sangvine cu ajutorul utilizării concomitente a izoturonului, ganglioblocantului şi β-adrenoblocantului propranolol. Ei au determinat că TA sistemică pe parcursul reglării farmacologice complexe a performanţei sistemului cardiovascular practic nu se modifică. Frecvenţa contracţiilor cardiace se micşorează, ceea ce influenţează benefic valoarea debitului cardiac, deoarece timpul, necesar umplerii cordului cu sânge, se prelungeşte. Tensiunea venoasă centrală se măreşte, iar volumul plasmei în timpul tratamentului operator practic nu se modifică. Hematocritul se micşorează în medie cu 11%. Integral volumul sângelui, comparativ cu cantitatea preoperatorie a lui, se micşorează cu 4%, însă statistic această modificare este nesemnificativă. Prin urmare, mărirea tensiunii venoase centrale nu poate fi explicată prin modificările indicilor volemici. Performanţa sistemului cardiovascular în timpul operaţiilor complicate practic nu se deosebeşte de cea iniţială. RPVG se micşorează cu siguranţă, dar aceste modificări statistic sunt nesemnificative. Astfel, mărirea tensiunii venoase centrale în lipsa modificărilor performanţei şi rezistenţei sistemului cardiovascular denotă o mărire moderată a tonusului colectorului venos, care nu influenţează semnificativ valoarea rezistenţei vasculare periferice generale. Durata circulaţiei sangvine nu se modifică.

În condiţiile acţiunii asociate a azametoniului, izoturonului şi propranololului, traumatismul operator este însoţit de mărirea duratei circulaţiei sangvine în patul pulmonar. Volumul sangvin central şi raportul lui la VSC se măresc, ceea ce denotă centralizarea circulaţiei sangvine. Performanţa miocardului în traumatismul operator în condiţiile utilizării metodei farmacologice complexe de dirijare a hemodinamicii este practic la nivel preoperator.

Conform datelor lui A.A. Шалимов şi coaut. (1977), utilizarea concomitentă a azametoniului, izoturonului şi propranololului pe parcursul traumatismului operator asigură păstrarea unui nivel preoperator al performanţei sistemului cardiovascular. Acesta este asigurat prin prelungirea timpului de umplere a cordului şi mărirea tonusului sistemului de colectare a sângelui. Dar comparativ cu lotul reprezentativ de pacienţi, la care operaţiile au fost efectuate în condiţii standard de anestezie cu eter-oxigen, tensiunea centrală venoasă a fost mai mică, la fel şi tonusul periferic general şi rezistenţa vasculară regională. O particularitate distinctivă a metodei complexe de reglare a circulaţiei sangvine este majorarea relativă a performanţei sistemului circulator sangvin. Influenţa favorabilă a combinării cercetate se manifestă şi în perioada postoperatorie. Pe fundalul acţiunii azametoniului, izoturonului şi propranololului în perioada postoperatorie precoce se înlătură în totalitate semnele de centralizare a circulaţiei sangvine. VS cardiac şi indicele cardiac nu se deosebesc de valorile respective în perioada efectuării celor mai traumatizante etape ale operaţiei. Capacitatea de lucru, puterea

și energia ventriculului stâng cardiac rămân practic la același nivel. Modificările hemodinamice determinate demonstrează că în perioada postoperatorie la pacienții, operați în condițiile acțiunii farmacologice complexe asupra diferitor verigi de reglare a hemodinamicii, se păstrează nivelul inițial al performanței cardiace generale și se nivelează rapid centralizarea circulației sangvine. A.A. Шалимов și coaut. (1977) conchid că reglarea farmacologică complexă a hemodinamicii în traumatismul operator asigură înlăturarea eficientă a hipodinamiei sistemului cardiovascular atât în timpul operațiilor, cât și perioada postoperatorie. O trăsătură caracteristică a circulației sangvine este păstrarea coraporturilor fiziologice ale parametrilor de bază ai homeostazei hemodinamice.

Utilizarea combinată a izoturonului cu α-adrenoblocantele și neurolepticele

După cum a fost menționat, utilizarea asociată a adrenomimeticelor și izoturonului cu ganglioblocantele asigură păstrarea unui șir de proprietăți pozitive ale ganglioplegicelor și permite preîntâmpinarea hipotensiunii periculoase, excesive în unele cazuri. Dacă cu substanțele, care blochează ganglionii vegetativi, pot fi combinate practic orișice vasopresoare cu mecanism de acțiune periferic, o altă situație apare la tentativele de utilizare asociată a preparatelor hipertensive cu diferite preparate neurotrope, care blochează α-adrenoreceptorii. Blocada acestora corelează cu pericolul dezvoltării hipotensiunii arteriale acute, fapt care limitează utilizarea clinică a medicamentelor respective.

Blocarea α-adrenoreceptorilor spre deosebire de ganglioplegie, care întrerupe transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor periferici ai sistemului nervos simpatic și parasimpatic, determină întreruperea impulsației nervoase doar la nivelul adrenergic al sistemului nervos și la un nivel nou – la nivelul receptorilor celulei.

Prin urmare, α-adrenoblocantele blochează selectiv doar inervarea simpatică, și anume doar acea parte, care asigură funcția vasoconstrictoare și se realizează prin α-adrenoreceptori (Виноградов М.В. și coaut., 1975). Inervarea simpatică a cordului și funcția vasodilatatoare, ce se realizează prin β-adrenoreceptori, nu este influențată de către aceste preparate. Substanțele cu acțiune selectivă α-adrenoblocantă sunt destul de numeroase. Din preparatele, cu valoare clinică reală, pot fi enumerate fentolamina, fenoxibenzamina, piroxan, tropodifen și piridoxifen. Dar alături de α-adrenoblocantele „pure", proprietăți α-adrenoblocante mai mult sau mai puțin exprimate posedă multe antipsihotice, în primul rând derivații fenotiazinei (clorpromazină, levomepromazină ș.a) și butirofenonei (droperidol ș.a.). Aceste proprietăți sunt suplimentare la acțiunea centrală cu caracter deprimant (neuroleptic). Ultima aduce un aport semnificativ în micșorarea generală a influențelor simpatice în special prin inhibarea centrilor sistemului simpato-adrenal în regiunea hipotalamică

şi a mezencefalului. Efectul profilactic antişoc înalt al droperidolului şi levomepromazinei este cercetat experimental în proporţie mare şi confirmat în clinică.

Conform datelor literaturii, α-adrenoblocantele exercită acţiune benefică în unele stări patologice grave, însoţite de dereglări ale circulaţiei sangvine sistemice şi regionale (Lillehei şi coaut., 1972; Hardaway, 1974; Пекарский Д.Е., Цукерман М.А., 1973; Мазуркевич Г.С., 1976; Виден Д.К. şi coaut., 1977).

Din aceste considerente, grupa dată de substanţe este recomandată pentru utilizare cu scopul corecţiei dereglărilor hemodinamicii de organ şi a microcirculaţiei, care însoţesc un şir de stări patologice.

Conform relatărilor lui Nickerson (1963, 1964) şi Baue şi coaut. (1966), utilizarea substanţelor α-adrenoblocante în şocul traumatic experimental măreşte durata vieţii animalelor. Considerând hipercatecolaminemia responsabilă de micşorarea circulaţiei sangvine în organism, Lillehei şi coaut. (1964) au utilizat α-adrenoblocantele şi au obţinut micşorarea mortalităţii în operaţiile foarte grave. Autorii consideră că acţiunea pozitivă a α-adrenoblocantelor este determinată de diminuarea activităţii simpatice, ce determină mărirea VSC.

În opinia altor cercetători (Bell, Lister, 1970), influenţa pozitivă a α-adrenoblocantelor asupra hemodinamicii în şoc depinde în special de micşorarea rezistenţei vaselor. Se determină ameliorarea fluxului sangvin capilar (Halmagyi şi coaut., 1971). Dar blocada α-adrenoreceptorilor, după câte se cunoaşte, poate provoca hipotensiune acută care este dificil controlată, ceea ce într-o oarecare măsură limitează utilizarea clinică a preparatelor respective. Corecţia acestor dereglări ale circulaţiei sangvine cu ajutorul adrenomimeticelor este practic imposibilă. După relatările lui M.B. Виноградов şi coaut. (1975), la animalele cercetate intacte α-adrenoblocantele măresc volumul patului vascular, fapt care, în lipsa măsurilor îndreptate spre majorarea VSC, poate provoca micşorarea semnificativă a MVC. Acest fapt demonstrează pericolul deosebit al utilizării lor în hemoragie. Este cunoscut că α-adrenoblocantele contribuie la eliminarea catecolaminelor din ţesuturi, fac dificilă acţiunea lor asupra α-adrenoreceptorilor, neinfluenţând β-adrenoreceptorii. Anume prin această activare Goodman şi Gilman (1975) explică tahicardia şi mărirea forţei contracţiilor cardiace, determinate de administrarea consecutivă a dibenzilinei. α-adrenoblocantele nu preîntâmpină hiperglicemia şi hiperlactacidemia la utilizarea epinefrinei şi favorizează dezvoltarea acidozei metabolice (Darby, Walts, 1964). Preparatele acestei grupe micşorează consumul oxigenului de către organism (Rush şi coaut., 1965; Pollock, 1966). Din cele enumerate reiese necesitatea selectării şi utilizării a unor astfel de preparate hipertensive, cu ajutorul cărora este posibil de controlat o astfel de hipotensiune, de preîntâmpinat efectele nedorite şi de extins semnificativ posibilităţile de utilizare a α-adrenoblocantelor cu scopul reglării stării sistemului cardiovascular în cazul traumatismului operator grav şi în alte influenţe extremale asupra organismului.

Гикавый В.И. (1987) a cercetat experimental la pisici anesteziate cu uretan proprietățile antihipotensive și influența corectivă a izoturonului asupra parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice în hipotensiunea arterială acută, provocată cu fentolamină. Acest tip de hipotensiune se caracterizează prin micșorarea RPVG, care are o intensitate mai mare în perioada inițială de acțiune a adrenoblocantului, precum și scăderea MVC, care devine mai exprimată în perioadele mai tardive de acțiune ale preparatului (fig. 58). Concomitent se determină și micșorarea VSC. Administrarea intravenoasă unimomentană a izoturonului în aceste condiții este însoțită de mărirea rapidă și pronunțată a TA. Necesită de menționat că efectul hipertensiv al izoturonului pe fundalul acțiunii fentolaminei este stabil și durabil (mai mult de 60 min.). Mărirea TA de către izoturon în condiții de blocadă a α-adrenoreceptorilor, provocată cu fentolamină, este determinată în special de majorarea RPVG, care pe fundalul acțiunii derivatului izotioureic depășea valoarea inițială. La utilizarea asociată a fentolaminei cu izoturonul se determină stabilizarea valorilor MVC care, deși nu atinge valoarea inițială, este mai mare comparativ cu utilizarea izolată a fentolaminei. În același timp, FCC inițial s-a micșorat, ulterior s-a majorat nesemnificativ. VS, în faza inițială de utilizare combinată a fentolamnei cu izoturonul se majorează, apropiindu-se de valorile inițiale.

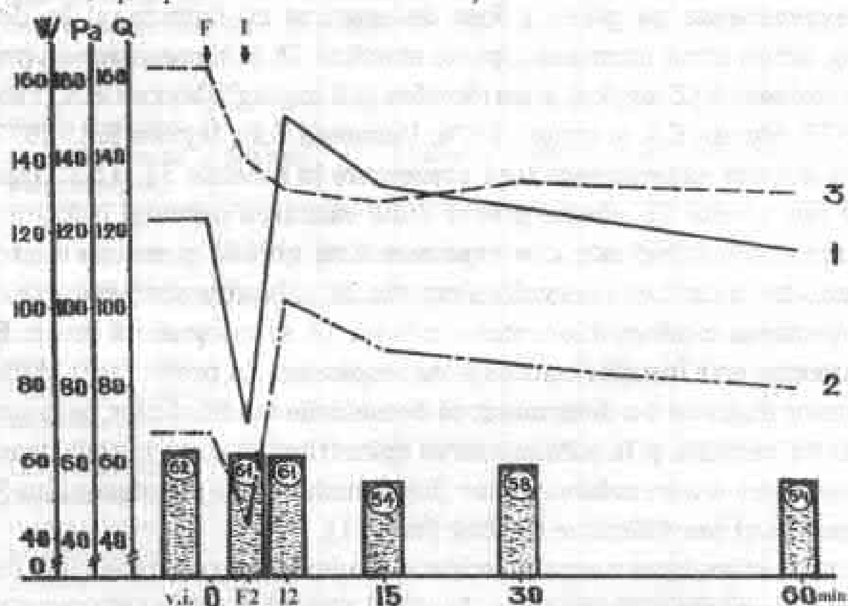


Fig. 58. *Modificarea parametrilor de bază ai hemodinamicii sistemice la utilizarea izoturonului (5 mg/kg) pe fundalul acțiunii fentolaminei (2 mg/kg): 1 – tensiunea arterială (Pa), mmHg; 2 – RPVG (W), dyn·sec·cm^{-5}/kg; 3 – MVC (Q), ml/kg/min. Coloanele indică valorile volumului sangvin central, ml. V.i. – valorile inițiale; F – momentul administrării fentolaminei; I – momentul administrării izoturonului; F2 – la al 2-lea min. după administrarea fentolaminei; I2 – la al 2-lea min. după administrarea izoturonului*

Ulterior se determină micşorarea lui treptată, atingând valorile înregistrate pe fundalul utilizării fentolaminei. Alţi parametri cercetaţi ai hemodinamicii sistemice nu suferă modificări semnificative. Astfel, administrarea unimomentană intravenoasă a izoturonului în condiţii de blocadă α-adrenergică cu fentolamină determină un efect hipertensiv stabil. TA se menţine la valori apropiate de cele iniţiale timp îndelungat (nu mai puţin de o oră). Efectul hipertensiv al izoturonului este determinat în special de mărirea RPVG pe contul majorării tonusului vaselor atât arteriale, cât şi venoase. Modificarea moderată a MVC după administrarea izoturonului pe fundalul acţiunii fentolaminei reflectă starea normală a perfuziei tisulare. Prin urmare, izoturonul exercită acţiune antihipotensivă pronunţată şi corectivă asupra parametrilor circulaţiei sangvine sistemice în hipotensiunea arterială, provocată de α-adrenoblocante. Modificările hemodinamicii sistemice, determinate la utilizarea asociată a izoturonului şi fentolaminei, reflectă eficacitatea perfuziei tisulare şi a microcirculaţiei. Combinarea izoturonului cu α-adrenoblocantele poate extinde semnificativ posibilităţile de utilizare practică a ultimelor.

În experimente pe pisici a fost demonstrat că izoturonul în doză de 5 mg/kg, administrat intravenos, poate stabiliza TA în hipotensiunea, provocată cu fentolamină (2 mg/kg) şi piridoxifen (10 mg/kg) (Мухин Е.А., Гикавый В.И., 1975; Мухин Е.А. şi coaut., 1976; Гикавый В.И., Мухин Е.А., 1977). Rezultatele acestor experimente sunt prezentate în tabelele 51 şi 52. După cum se vede din tabelul 51, efectul presor după excitarea nervului ischiatic şi administrarea epinefrinei este clar exprimat. Este vizibilă şi reacţia membranei nictitante atât la excitarea nervului simpatic, cât şi la administrarea epinefrinei. După injectarea α-adrenoblocantelor, nivelul TA se micşorează brusc. Efectul lor hipotensiv este însoţit de stimularea respiraţiei. La prelucrarea statistică a rezultatelor obţinute s-a determinat că deosebirile modificărilor, ce se dezvoltă la excitarea nervului şi la administrarea epinefrinei în stare iniţială, precum şi după injectarea α-adrenoblocantelor (hipotensiunea) şi a izoturonului (hipertensiunea) sunt semnificative statistic (tab. 51).

Efectul la stimularea nervului ischiatic şi administrarea epinefrinei din partea TA şi a membranei nictitante pe fundalul acţiunii α-adrenoblocantelor sunt destul de nesemnificative. S-a inhibat reacţia membranei nictitante la excitarea trunchiului cervical al nervului simpatic. Toate acestea demonstrează blocada exprimată a α-adrenoreceptorilor vaselor şi ale membranei nictitante de către fentolamină şi piridoxifen.

Tabelul 51

Influența α-adrenoblocantelor în combinare cu izoturon asupra nivelului TA la stimularea nervului ischiatic și la administrarea epinefrinei

Seria de experimente	Perioada cercetării	Nivelul TA							
		Până la excitarea nervului ischiatic	p	După excitarea nervului ischiatic	p	După administrarea epinefrinei			
						Faza I	p	Faza II	p
I	Până la adminstrarea fentolaminei (valorile inițiale)	121 ± 5,4		148 ± 2,2	< 0,001	161 ± 3,4	< 0,001	104 ± 3,7	< 0,001
	La al 2-lea min. după administrarea fentolaminei	56 ± 4,2	< 0,001	58 ± 2,6	< 0,5	54 ± 2,7	< 0,2	50 ± 2,2	< 0,2
	La al 2-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	145 ± 4,2	< 0,001	138 ± 2,7	< 0,2	117 ± 3,6	< 0,001	104 ± 3,2	< 0,001
	La al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	100 ± 3,4	< 0,001	101 ± 2,8	< 0,5	96 ± 3,4	< 0,1	83 ± 2,7	< 0,001
II	Până la administrarea piridoxifenului (valorile inițiale)	124 ± 6,4		165 ± 6,1	< 0,001	171 ± 8,3	< 0,001	110 ± 3,7	< 0,01
	La al 2-lea min. după administrarea piridoxifenului	66 ± 4,3	< 0,001	68 ± 1,3	< 0,5	78 ± 5,4	< 0,5	57 ± 5,1	< 0,1
	La al 2-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	137 ± 3,9	< 0,001	141 ± 2,2	< 0,1	144 ± 4,6	< 0,2	109 ± 3,5	< 0,001
	La al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	127 ± 5,9	< 0,001	132 ± 2,9	< 0,5	131± 2,8	< 0,2	107 ± 2,9	< 0,001

Notă! Modificările p în nivelul TA sunt semnificative: după administrarea ganglioblocantelor – comparativ cu valorile inițiale; după administrarea izoturonului la al 2-lea și al 15-lea min. – comparativ cu efectul adrenoliticelor; la excitarea nervului ischiatic – comparativ cu datele până la excitarea lui în starea inițială și pe fundalul acțiunii preparatului respectiv; după administrarea epinefrinei – comparativ cu valorile până la administrarea ei, atât în starea inițială, cât și pe fundalul acțiunii substanțelor respective.

Tabelul 52

Modificarea tonusului membranei nictitante a pisicii la utilizarea α-adrenoblocantelor în combinare cu izoturon

Seria de experimente	Perioada cercetării	Contracția membranei nictitante, mm			
		Administrarea epinefrinei	p	Excitarea nervului simpatic	p
I	Până la adminstrarea fentolaminei (valorile inițiale)	8 ± 1,3		19 ± 3,9	
	La al 2-lea min. după administrarea fentolaminei	Nu reacționează		9 ± 2,2	< 0,001
	La al 2-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	Nu reacționează		9 ± 2,7	< 0,01
	La al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	Nu reacționează		9 ± 3,2	< 0,2
II	Până la adminstrarea piridoxifenului (valorile inițiale)	10 ± 2,0		30 ± 2,1	
	La al 2-lea min. după administrarea piridoxifenului	0,4 ± 1,9	< 0,01	16 ± 2,2	< 0,001
	La al 2-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	0,2 ± 2,0	< 0,01	16 ± 2,3	< 0,001
	La al 15-lea min. după administrarea izoturonului pe fundalul adrenoblocantului	0,6 ± 2,0	< 0,01	15 ± 2,7	< 0,001

Din tabelul 51 de asemenea se vede că fentolamina și piridoxifenul își păstrează proprietățile adrenolitice și după restabilirea valorilor TA cu izoturon. Caracterul modificării tensiunii și a sensibilității membranei nictitante la excitarea nervilor respectivi și la injectarea epinefrinei în aceste condiții era similar celuia, determinat până la administrarea preparatului hipertensiv. Necesită de menționat că la utilizarea asociată a izoturonului cu fentolamina și piridoxifenul faza a doua de micșorare a TA, caracteristică pentru acțiunea epinefrinei, este mai exprimată și prelungită. Se poate presupune, că pe fundalul hipertensiunii, provocate de către izoturon, sensibilitatea β-adrenoreceptorilor se mărește.

Astfel, rezultatele cercetărilor efectuate au demonstrat că izoturonul poate stabiliza TA în hipotensiunea, provocată cu fentolamină și piridoxifen, fără a diminua proprietățile α-adrenoblocante ale acestora (Гикавый В.И., Мухин Е.А., 1977). Conform opiniei autorilor, pentru extinderea posibilităților de reglare farmacologică ghidată a tonusului vaselor, este rațională utilizarea asociată a α-adrenoblocantelor cu preparatul hipertensiv izoturon. Cu ajutorul unei astfel de asocieri, poate fi efectuată blocada adrenergică fără hipotensiune.

Cercetând modificările microhemocirculației mezoapendixului și piamaterului șobolanilor la administrarea izoturonului în hipotensiunea arterială acută, provocată cu α-adrenoblocante, В.И. Гикавый (1987) a determinat, că derivatul izotioureic, pe lângă faptul că mărește și stabilizează valorile TA în acest model de hipotensiune, corijează și modificările lumenului microvaselor mezenterului și ale vaselor porțiunii arteriale ale piamaterului, precum și fluxul sangvin prin ele. Astfel, în condițiile blocadei α-adrenergice provocată cu fentolamină, sensibilitatea microvaselor mezenterului și ale vaselor arteriale ale piamaterului față de izoturon este păstrată. Analiza rezultatelor acestor experimente a determinat deosebiri în reactivitatea vaselor terminale ale mezoapendixului și ale piamaterului, precum și ale diferitor sectoare ale patului lor microvascular la izoturon în condiții de blocadă α-adrenergică. La administrarea intravenoasă a vasopresorului pe fundalul blocadei α-adrenergice se constrictă preponderent vasele distale ale porțiunii arteriale a patului microcirculator, adică sensibilitatea microvaselor față de izoturon pe fundalul fentolaminei este invers proporțională diametrului lor. În aceste condiții izoturonul, concomitent cu micșorarea lumenului vaselor arteriale mezenteriale și ale piamaterului, determină îngustarea evidentă a vaselor venoase ale mezoapendixului.

Izoturonul, utilizat pe fundalul hipotensiunii arteriale acute provocată cu fentolamină, îngustează moderat lumenul vaselor arteriale și venoase ale capsulei rinichilor șobolanilor și mărește semnificativ viteza fluxului sangvin prin ele (Гикавый В.И., 1987). Accelerarea fluxului sangvin se determină și în vasele peritubulare. Diametrul acestora se micșorează semnificativ, unele din ele devenind nefuncționale. Sectoare cu staze și mișcări pendulare ale sângelui, observate în condiții de hipotensiune acută, provocată cu fentolamină, nu se determină. Fluxul sangvin devine rapid, uniform și laminar.

În experimente pe șobolani de cercetare a microcirculației ficatului Е.А. Мухин și В.И. Гикавый (1981) au demonstrat că administrarea intravenoasă a izoturonului în doza de 20 mg/kgpe fundalul blocadei adrenergice, provocată cu fentolamină în doza 10 mg/kg, corijează modificările hemodinamicii sistemice și ale microcirculației, cauzate de α-adrenoblocante. În acest caz nivelul TA sistemice se restabilește până la cel inițial, iar într-un șir de cazuri îl depășește. Tonusul vaselor mici ale ficatului (arteriole, venule hepatice și portale) se mărește. Lumenul venulelor hepatice și portale se îngustează moderat. Se micșorează nesemnificativ numărul sinusoidelor funcționale, care au margini clare și netede. Viteza fluxului sangvin prin toate venulele și sinusoidele se accelerează. Fluxul sangvin devine rapid și uniform. Porțiuni de ficat cu flux

sangvin diminuat, pendular și retrograd, care se observă după administrarea izolată a fentolaminei și corelează cu valoarea acțiunii hipotensive ale ei, nu se determină. În baza rezultatelor obținute, autorii concluzionează că, la utilizarea α-adrenoblocantelor cu scop de corecție a dereglărilor fluxului sangvin al organelor și a perfuziei tisulare în stări patologice, este necesar de determinat doza optimă a α-adrenoblocantelor sau de preîntâmpinat și corijat la timp hipotensiunea excesivă cu ajutorul preparatului hipertensiv cu acțiune musculotropă eficient în aceste condiții, precum este izoturonul.

Administrarea intraperitoneală concomitentă a fentolaminei (10 mg/kg) cu izoturonul (20 mg/kg) la șobolani este urmată de micșorarea consumului oxigenului de către organism, care se determină deja după 10 min. de la administrare și este maximă la al 30-lea min. – cu 32% (Гикавый В.И., 1987). Micșorarea semnificativă a consumului oxigenului de către organism sub influența utilizării combinate a fentolaminei cu izoturonul se observă până la 90 min. de acțiune a lor. Necesită de menționat că, la utilizarea asociată a fentolaminei cu izoturonul, micșorarea maximă a consumului oxigenului este mai pronunțată (în mediu cu 9%), comparativ cu injectarea izolată a fentolaminei în aceeași doză. Concomitent micșorarea, provocată de utilizarea combinării preparatelor, are o durată mai scurtă (90 min.) comparativ cu cea înregistrată la administrarea izolată a fentolaminei și izoturonului. Prin urmare, în perioadele inițiale ale acțiunii concomitente a fentolaminei și izoturonului (30-60 min.) are loc potențarea de către derivatul izotioureic a influenței inhibante a α-adrenoblocantului asupra consumului oxigenului de către organism (acțiune sinergică). Ulterior acest indice, care caracterizează starea generală a proceselor metabolice în organism, probabil după corecția de către vasopresor a modificărilor hemodinamicii, provocate de fentolamină, treptat se apropie de valoarea inițială, dar fără a o depăși.

La administrarea intravenoasă unimomentană a izoturonului la pisici anesteziate în doza de 5 mg/kg în condiții de hipotensiune arterială acută cu modificări pronunțate ale parametrilor regimului de oxigenare a organismului, provocate de fentolamină (2 mg/kg), se determină, concomitent cu restabilirea nivelului TA de către vasopresor, ameliorarea oxigenării și stabilizarea conținutului oxigenului în sângele arterial, micșorarea mai puțin pronunțată a conținutului oxihemoglobinei în sângele venos, precum și majorarea mai puțin exprimată a diferenței artero-venoase a oxigenului și a coeficientului de utilizare a oxigenului pe porțiunile aortă-vena cavă posterioară și aortă-vena cavă anterioară, comparativ cu utilizarea izolată a preparatelor (fig. 59) (Гикавый В.И., 1987).

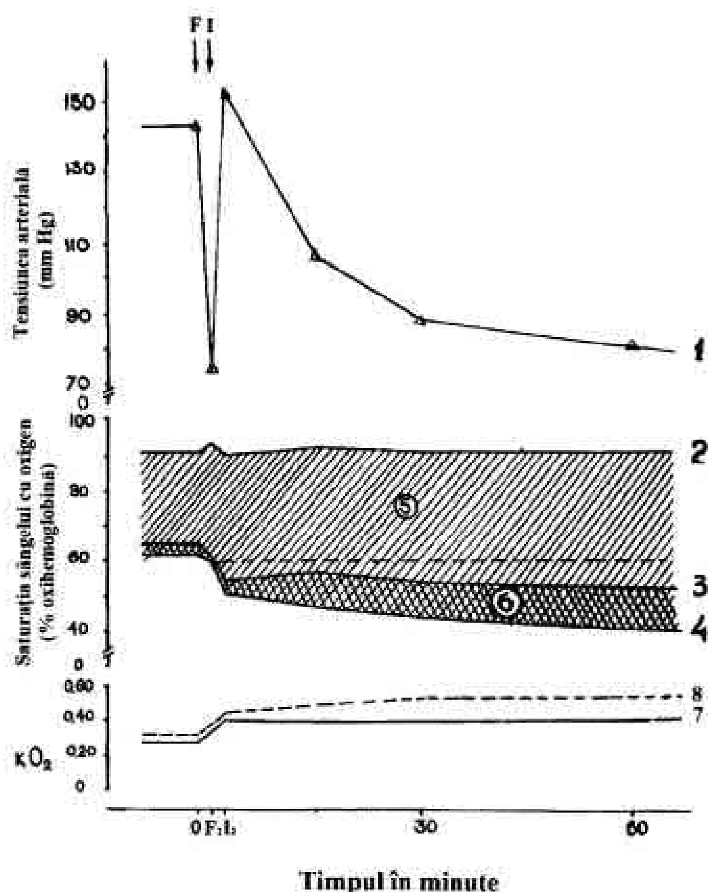


Fig. 59. *Modificarea tensiunii arteriale şi a regimului de oxigenare la pisici la utilizarea combinată a fentolaminei cu izoturonul: 1 – TA; 2 – saturaţia cu oxigen a sângelui arterial; 3, 4 – saturaţia cu oxigen corespunzător a venei cava posterioară şi anterioară; 5, 6 – diferenţa artero-venoasă a oxigenului corespunzător pe porţiunile aortă-vena cavă posterioară şi aortă-vena cavă anterioară; 7, 8 – coeficientul de utilizare a oxigenului corespunzător pe porţiunile aortă-vena cavă posterioară şi aortă-vena cavă anterioară. F – momentul administrării fentolaminei; I – momentul administrării izoturonului; F2 – la al 2-lea min. după administrarea fentolaminei; I2 – la al 2-lea min. după administrarea izoturonului*

Utilizarea combinată a izoturonului cu fentolamina, la nivelul respiraţiei tisulare a cordului, ficatului şi a rinichilor, provoacă modificări unidirecţionale, dar cu diferit grad de manifestare (Гикавый В.И., 1987). Consumul oxigenului de către ţesuturile cordului, ficatului şi ale rinichilor comparativ cu valorile iniţiale se măreşte cu 31,2 şi, respectiv, 22%, dar această majorare este semnificativă statistic doar pentru ţesuturile rinichilor (fig. 60). Consumul oxigenului de către secţiunile creierului manifestă tendinţă spre micşorare (cu 7%),

iar în țesuturile mușchilor scheletici acest indice nu se modifică. Sub influența izoturonului în combinare cu fentolamina, de rând cu modificările consumului oxigenului, se modifică și cantitatea bioxidului de carbon, eliminat de către țesuturile creierului, cordului, ficatului, rinichilor și ale mușchilor scheletici: ea se micșorează pentru creier cu 23%, cord – 52%, ficat – 44%, rinichi – 31% și pentru mușchii scheletici – cu 26%, comparativ cu indicii de control. Această micșorare este semnificativă statistic pentru cord, ficat, rinichi și pentru mușchi și nesemnificativă pentru creier. Astfel, la utilizarea combinată a izoturonului cu fentolamina, se determină modificări mai puțin exprimate ale proceselor de oxidare în organism, comparativ cu cele observate la utilizarea izolată a α-adrenoblocantului.

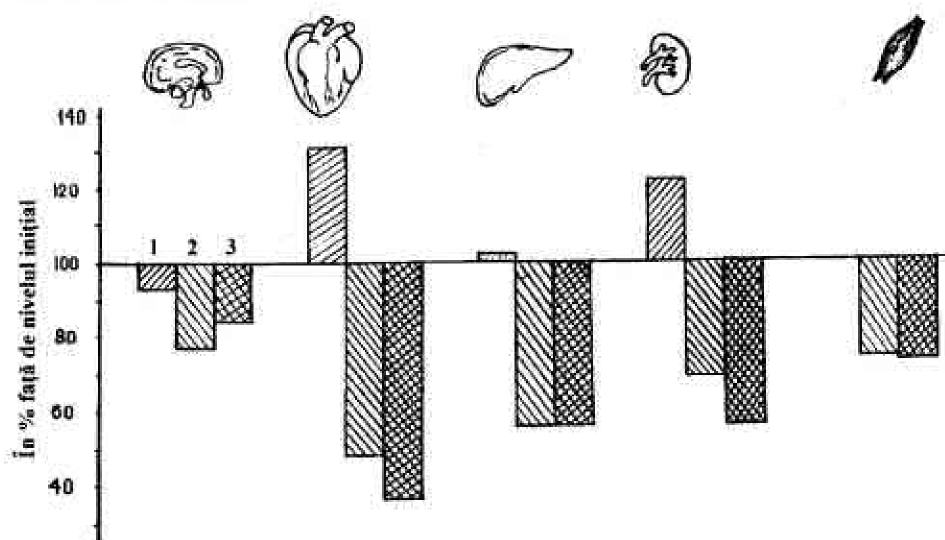


Fig. 60. *Modificarea respirației tisulare a creierului, cordului, ficatului, rinichilor și a mușchilor scheletici la utilizarea combinată a fentolaminei cu izoturonul (în % comparativ cu datele de control, considerate 100). 1 – cantitatea oxigenului consumat; 2 – cantitatea bioxidului de carbon eliminat; 3 – coeficientul respirator*

Administrarea intravenoasă unimomentană a izoturonului în hipotensiunea arterială pronunțată, provocată cu fentolamină, pe fundalul șocului traumatic la șobolani și pisici determină mărirea valorilor TA (Гикавый В.И., 1987). Stabilizarea tensiunii arteriale de către izoturon este condiționată în special de mărirea RPVG (fig. 61). VS și MVC se micșorează în toate experimentele, cu diferite grade de manifestare. Astfel, autorii conchid că, în condiții de blocadă neurovegetativă în șoc, vasele își păstrează sensibilitatea față de izoturon. Aceasta se manifestă într-o măsură mai mare la pisici, comparativ cu șobolanii. La utilizarea combinată a izoturonului și fentolaminei pe fundalul șocului traumatic

FCC inițial se micșorează (mai pronunțat la pisici), ulterior se mărește moderat, iar TVC, MVC și durata unei circulații sangvine nu se modifică semnificativ. După administrarea izoturonului, se determină mărirea LVS.

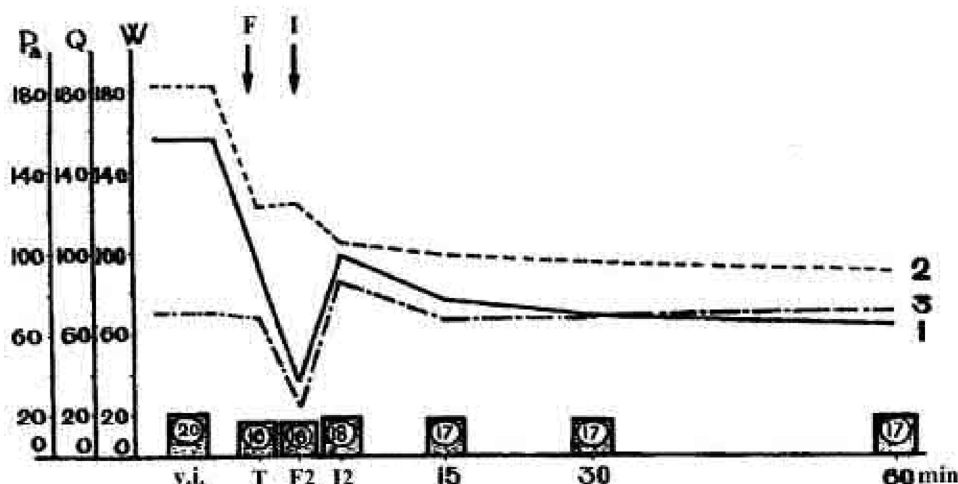


Fig. 61. *Influența izoturonului în doza 5 mg/kg asupra indicilor hemodinamici principali la pisici după administrarea fentolaminei (2 mg/kg) în șoc: 1 – tensiunea arterială (Pa), mmHg; 2 – MVC (Q), ml/kg/min.; 3 – RPVG (W), dyn·sec·cm⁻⁵/kg. Coloanele indică valorile volumului sangvin central, ml. V.i. – valorile inițiale; T – faza torpidă a șocului; F – momentul administrării fentolaminei; I – momentul administrării izoturonului; F2 – la al 2-lea min. după administrarea fentolaminei; I2 – la al 2-lea min. după administrarea izoturonului*

Pe fundalul acțiunii fentolaminei în șoc, izoturonul determină majorarea ulterioară a diferenței artero-venoase a oxigenului, în special datorită micșorării concentrației oxihemoglobinei în sângele venos și a coeficientului de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă-vena cavă posterioară. Consumul oxigenului după administrarea izoturonului pe fundalul acțiunii fentolaminei în șoc manifestă tendință spre micșorare. Prin urmare, administrarea izoturonului pe fundalul acțiunii fentolaminei în faza torpidă a șocului mărește nivelul TA, în special pe contul majorării RPVG. În șocul traumatic pe fundalul blocadei neurovegetative sensibilitatea vaselor față de izoturon nu doar se păstrează, dar chiar se mărește, fapt care favorizează micșorarea dozei vasopresorului, necesară pentru corecția hemodinamicii sistemice. Utilizarea izoturonului pe fundalul blocadei α-adrenergice în faza torpidă a șocului traumatic optimizează parametrii hemodinamicii sistemice și nu exercită influență semnificativă asupra consumului oxigenului de către organism, fapt care limitează dezvoltarea hipoxiei, care se observă în acest proces patologic. După administrarea izoturonului, micșorarea performanței cordului se dezvoltă într-o măsură mai mică

şi mai lent. Astfel, blocada neurovegetativă cu α-adrenoblocante cu menţinerea valorilor TA prin administrarea izoturonului este însoţită de modificări mai puţin exprimate ale hemodinamicii şi a regimului de oxigenare în şocul traumatic.

Izoturonul exercită acţiune antihipotensivă în hipotensiuni, provocate cu fentolamină pe fundal de hemoragie (Гикавый В.И., 1987). Efectul mai exprimat şi mai durabil al izoturonului în hipotensiunea, condiţionată de acţiunea asociată a doi factori (hemoragie şi blocada α-adrenergică), se manifestă la administrarea intravenoasă a preparatului după fentolamină. Efectul hipertensiv al izoturonului este mai mic şi mai puţin exprimat la administrarea concomitentă a lui cu fentolamina. Proprietăţile α-adrenoblocante ale fentolaminei, la utilizarea combinată cu izoturonul pe fundalul hipotensiunii arteriale acute hemoragice, se păstrează până la 60 min. şi mai mult. Izoturonul corijează stabil şi prelungit modificările TA sistemice, TVC, FCC şi ale respiraţiei în condiţii de blocadă neurovegetativă pe fundalul hemoragiei. Combinarea izoturonului cu fentolamină în hipotensiunea arterială acută hemoragică, de rând cu restabilirea şi stabilizarea pe o anumită perioadă de timp a TA sistemice, exercită influenţă favorabilă asupra microcirculaţiei mezoapendixului şobolanilor, fenomen manifestat prin mărirea evidentă a vitezei fluxului sangvin prin toate vasele, micşorarea constricţiei vaselor arteriale şi a vasodilatării celor venoase, precum şi prin apariţia în număr mare a capilarelor funcţionale. Concomitent nu se determină fenomene de agregare a elementelor figurante ale sângelui. Activitatea anastomozelor artero-venoase se micşorează. Astfel, în condiţii de blocadă α-adrenergică în hemoragie, sensibilitatea vaselor terminale ale mezoapendixului faţă de izoturon se păstrează. Sensibilitate mai pronunţată faţă de vasopresor manifestă vasele venoase, dilatate pe fundal de hemoragie. Tonusul lor se măreşte evident, ceea ce determină micşorarea semnificativă şi de durată lungă a lumenului acestor vase. Tonusul vaselor arteriale şi a sfincterelor precapilare ale mezenterului, mărit după administrare combinării fentolaminei cu izoturonul, se micşorează, ceea ce favorizează restabilirea lumenului restabilirea lumenului vaselor precapilare şi majorarea numărului de capilare funcţionale. Faptul că în condiţii de hemoragie la administrarea concomitentă a fentolaminei cu izoturonul vasele arteriale reacţionează într-o măsură mai mică la vasopresor şi chiar îşi restabilesc lumenul, dovedeşte hemoperfuzia optimală a ţesuturilor (Гикавый В.И., 1987).

Este cunoscut, că derivaţii fenotiazinei, în particular clorpromazina şi levomepromazina, sunt utilizaţi pe larg în practica psihiatrică, deoarece înlătură excitarea psihomotorie. Datorită efectului antiemetic, aceste preparate sunt utilizate în voma, determinată de excitarea zonei trigger de către substanţele endogene sau exogene. Potenţarea acţiunii anestezicelor şi analgezicelor a prestabilit încercările de utilizare a derivaţilor fenotiazinei în chirurgie şi anesteziologie. Hipotensiunea practic necontrolabilă, ce se dezvoltă la utilizarea preparatelor neuroleptice, impune o atitudine deosebit de precaută faţă de utilizarea

lor în practica anesteziologică. Toate acestea au trezit interesul pentru utilizarea combinată a derivaților fenotiazinei cu astfel de vasopresoare, cu ajutorul cărora pot fi prezervate efectele pozitive ale neurolepticelor și preîntâmpinată micșorarea periculoasă a TA. Așa vasopresoare sunt derivații izotioureei cu lanț hidrocarburic scurt – metiron, izoturon, difetur și profetur.

Aspectele utilizării combinate ale clorpromazinei cu izoturonul au fost elaborate experimental de către М.Ф. Бакуля (1972). După cum a fost menționat, hipotensiunea, provocată de către clorpromazină, este tratată cu dificultate cu vasopresoare din grupul adrenomimeticelor. Utilizarea clorpromazinei în clinică poate fi de asemenea însoțită și de tahicardie, fenomen care este extrem de nedorit. În experimente pe pisici anesteziate cu uretan și pe iepuri fără anestezie М.Ф. Бакуля (1972) a demonstrat că, cu ajutorul izoturonului se poate stabiliza TA și înlătura tahicardia, ce apare la utilizarea clorpromazinei. În baza experimentelor proprii, autorul relatează despre blocada neuroleptică fără hipotensiune, care poate corija acțiunea nedorită a clorpromazinei asupra sistemului cardiovascular. Necesită de menționat că consumul oxigenului de către organism și temperatura corpului la utilizarea asociată a clorpromazinei și izoturonului se micșorează într-o măsură mai mare, decât la utilizarea izolată a preparatelor (Бакуля М.Ф., 1973). Diferența artero-venoasă a oxigenului și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă-vena cavă posterioară în experimente asupra pisicilor anesteziate la utilizarea clorpromazinei, izoturonului și asocierii lor sunt aproximativ similare.

După cum a fost menționat, izoturonul prelungește timpul de dezvoltare a convulsiilor provocate cu pentilentetrazol și stricnină. Datele literaturii, referitor la influența clorpromazienei asupra convulsiilor, provocate cu aceste preparate, sunt contradictorii. La utilizarea combinată a preparatelor cercetate, efectul anticonvulsivant al izoturonului se păstrează practic în totalitate.

Alături de proprietățile farmacologice, comune pentru multe fenotiazine, levomepromazina de asemenea posedă și efect analgezic. Această acțiune a preparatului atrage atenția multor cercetători, deoarece problema elaborării analgezicelor noi, lipsite de proprietățile negative ale preparatelor analgezice din grupul morfinei, este destul de actuală.

La cercetarea efectului analgezic al combinării levomepromazinei cu izoturonul cu utilizarea testului mecanic a fost determinat că acțiunea analgezică a neurolepticului se păstrează aproape integral. Concomitent, М.Ф. Бакуля (1972) a determinat că, cu ajutorul izoturonului, este posibil de diminuat semnificativ sau chiar de înlăturat acțiunea hipotensivă a levomepromazinei, păstrând efectul adrenoblocant și capacitatea preparatului de a inhiba reacțiile presoare. S-a depistat că, la utilizarea combinată a izoturonului și levomepromazinei, se determină un efect hipotermic mai pronunțat, decât la utilizarea izolată a acestor substanțe. Spre deosebire de clorpromazină, levomepromа-

zina mărește consumul oxigenului de către șobolani. La utilizarea asociată a levomepromazinei cu izoturonul, acest indice la fel s-a micșorat. Diferența artero-venoasă și coeficientul de utilizare a oxigenului pe porțiunea aortă-vena cavă posterioară la administrarea amestecului acestor preparate sunt la fel ca și după utilizarea lor izolată.

Date interesante au fost obținute la cercetarea influenței combinării izoturonului cu levomepromazina asupra consumului oxigenului de către diferite țesuturi ale șobolanilor albi (Мухин Е.А. și coaut., 1974; Грати В.Ф., 1974). Dacă izoturonul mărește consumul oxigenului de către cord, iar levomepromazina practic nu influențează asuopra acestui indice, atunci la injectarea concomitentă a preparatelor se păstrează efectul respectiv al izoturonului. Ambele substanțe măresc consumul oxigenului de către țesuturile creierului, acțiunea levomepromazinei fiind mai pronunțată. La utilizarea concomitentă a levomepromazinei cu izoturonul, în acest caz se determină un efect aproape similar celuia observat la utilizarea izolată a neurolepticului. Amestecul preparatelor favorizează mărirea consumului oxigenului de către țesuturile ficatului într-o măsură mai mare, decât levomepromazina și izoturonul izolat. Un tablou diferit s-a determinat la cercetarea acțiunii combinării preparatelor asupra consumului oxigenului de către țesuturile rinichilor: izoturonul mărește acest indice, iar levomepromazina și combinarea ei cu izoturonul nu provoacă modificări semnificative statistic. Astfel, utilizarea combinată a izoturonului cu levomepromazina este însoțită de mărirea cantității de oxigen consumat de către țesuturile creierului, cordului și ale ficatului. La administrarea intraperitoneală a izoturonului la șobolani se determină intensificarea activității citocromoxidazei țesuturilor cordului și ale rinichilor (Грати В.Ф., 1974). Conținutul grupelor sulfhidrilice în țesuturile cordului și ale ficatului la fel se majorează. Levomepromazina în doza de 5 mg/kgmărește activitatea enzimelor respiratorii (succinatdehidrogenaza și citocromoxidaza), precum și conținutul gruoelor sulfhidrilice proteice ale creierului (Грати В.Ф., 1973). Mărirea concentrației gupelor sulfhidrilice proteice se determină și în țesuturile cordului. Utilizarea combinată a izoturonului cu levomepromazina este însoțită de majorarea conținutului grupelor sulfhidrilice proteice ale cordului și creierului, precum și de intensificarea activității citocromoxidazei cordului.

Analgezicele din grupa morfinei rețin tranzitul bolusului alimentar prin tractul gastrointestinal. Conform relatărilor lui А.П. Милеев și И.Д. Жалбэ (1972), levomepromazina spre deosebire de morfină modifică neînsemnat tranzitul sulfatului de bariu din stomac. La utilizarea combinată a izoturonului cu levomepromazina, se determină normalizarea funcției evacuatorii a stomacului. Amestecul preparatelor nu modifică timpul de evacuare a sulfatului de bariu din intestinul șobolanilor, comparativ cu indicii respectivi ai experimentelor de control.

В.Ф. Грати (1974) în experimente pe șobolani a cercetat caracterul acțiunii izoturonului (20 mg/kg) în combinare cu levomepromazina asupra respirației

tisulare, activităţii enzimelor respiratorii şi conţinutului grupelor SH- în organele vital-importante (creier, cord, rinichi şi ficat) în şocul provocat prin compresia ţesuturilor moi. Autorul a determinat că amestecul preparatelor cercetate corijează în faza erectilă a şocului consumul oxigenului, activitatea succinatdehidrogenazei, concentraţia grupelor sulfhidrilice generale şi proteice ale creierului, consumul oxigenului şi activitatea enzimelor respiratorii ale cordului şi rinichilor, coeficientul respirator şi conţinutul grupelor tiolice proteice ale ficatului, eliminarea bioxidului de carbon de către ţesuturile ficatului şi ale rinichilor.

În faza torpidă a şocului, utilizarea combinată a levomepromazinei cu izoturonul este însoţită de corecţia consumului oxigenului, eliminării bioxidului de carbon, coeficientului respirator, activităţii citocromoxidazei şi a concentraţiei grupelor tiolice cu masă moleculară mică ale creierului, eliminării bioxidului de carbon, valorilor coeficientului respirator şi a conţinutului grupelor sulfhidrilice proteice ale cordului, eliminării bioxidului de carbon şi a coeficientului respirator a rinichilor, precum şi a concentraţiei grupelor tiolice proteice şi cu masă moleculară mică şi a activităţii citocromoxidazei ficatului.

Rezultatele obţinute referitor la respiraţia tisulară, activitatea enzimelor respiratorii, precum şi la conţinutul grupelor sulfhidrilice, fundamentează posibilitatea utilizării asocierii cercetate pentru a influenţa ghidat procesele metabolice din şocul provocat prin compresia ţesuturilor moi. După cum demonstrează rezultatele experimentelor, asocierea utilizată poate favoriza prezervarea activităţii celor mai importante sisteme enzimatice, care menţin balanţa energetică a organismului, preîntâmpina epuizarea precoce a rezervelor plastice şi energetice ale organismului în influenţele traumatizante. Efectul corectiv determinat al influenţei combinării izoturonului cu levomepromazina asupra proceselor metabolice permite recomandarea ei pentru utilizarea clinică în componenţa complexului de măsuri de luptă împotriva dereglărilor generale în organism în trauma mecanică gravă.

Materialele expuse referitoare la utilizarea combinată a izoturonului cu neurolepticele demonstrează, că proprietăţile preţioase ale fenotiazinelor se păstrează, în timp ce hipotensiunea nedorită şi tahicardia sunt diminuate sau complet înlăturate. Deoarece fenotiazinele cercetate posedă abilitatea de blocare a α-adrenoreceptorilor, la utilizarea asociată a neurolepticelor cu izoturonul la fel putem vorbi despre blocada adrenergică fără hipotensiune. Reieşind din faptul că aceste substanţe se referă la neuroleptice, pentru care este caracteristică acţiunea hipotensivă, alături de blocada adrenergică necesită de menţionat şi posibilitatea blocadei neuroleptice fără hipotensiune. Astfel de efecte în urma combinării acestor preparate medicamentoase extind semnificativ posibilităţile de utilizare a clorpromazinei şi levomepromazinei cu scop terapeutic, de asemenea micşorează semnificativ sau chiar preîntâmpină în întregime una din cele mai periculoase complicaţii, caracteristică fenotiazinelor – hipotensiunea arterială acută (Мухин Е.А. şi coaut., 1980).

ÎNCHEIERE

Din datele prezentate, arsenalul preparatelor hipertensive la etapa actuală nu se limitează doar la adrenomimetice. De rând cu aceste vasopresoare clasice, au fost cercetate şi implementate în practica medicală multe preparate noi, care se deosebesc semnificativ de adrenomimetice atât prin structură, cât şi prin mecanismul de acţiune. Dar şi preparatele hipertensive noi posedă, alături de proprietăţile pozitive, şi dezavantaje importante.

Una din cerinţele înaintate faţă de preparatul hipertensiv „ideal" este prezenţa la el a activităţii înalte pentru asigurarea creşterii suficiente a TA. Majoritatea adrenomimeticelor se racordează la această cerinţă. Epinefrina, norepinefrina, fenilefrina şi efedrina posedă efect hipertensiv destul de puternic. Acţiunea antihipotensivă moderată a dopaminei este însoţită de o acţiune inotropă pronunţată. Necesită de menţionat că, în acest context, derivaţii izotioureici cedează adrenomimeticelor, dar după diapazonul terapeutic le depăşesc pe ultimele. Dintre polipeptide angiotensinamida este unul din cele mai potente vasopresoare. Octapresina şi porlizina întrucâtva îi cedează ei, iar glucagonul în cazuri particulare nu asigură majorarea suficientă a TA. Mărirea RPVG pe parcursul utilizării preparatelor hipertensive nu este permanent benefică. În unele cazuri, de exemplu în şoc, mărirea semnificativă a RPVG este nedorită, deoarece aceasta contribuie la dereglări ulterioare ale microcirculaţiei. Probabil, în alte stări patologice, din cauza micşorării pronunţate a tonusului vascular, poate apărea necesitatea majorării RPVG cu ajutorul vasopresoarelor. În aceste cazuri de preferinţă sunt acele vasopresoare, care măresc RPVG. Din toate preparatele descrise, fenilefrina, angiotensinamida, norepinefrina şi derivaţii izotioureici (izoturon, difetur, profetur) într-o măsură sau alta măresc TA pe contul majorării rezistenţei vasculare.

Acţiunea cardiotonică exprimată este un avantaj considerabil al preparatului vasopresor. Glucagonul, izoprenalina, dobutamina şi dopexamina măresc TA exclusiv în baza componentului cardiac. Acest component are un rol important în acţiunea hipertensivă a dopaminei, efedrinei, epinefrinei şi norepinefrinei. Unii cercetători indică la mărirea debitului cardiac la utilizarea angiotensinei, izoturonului şi octapresinei. Mărirea debitului cardiac se poate dezvolta ca o consecinţă a majorării returului venos către cord. Majoritatea preparatelor posedă mecanism mixt de acţiune şi măresc TA atât pe contul majorării RPVG, cât şi pe contul creşterii debitului cardiac.

Îmbunătăţirea fluxului sangvin prin vasele coronariene – un factor destul de important şi necesar la utilizarea preparatelor hipertensive. Cu excepţia octapresinei, vasopresoarele discutate în această lucrare sau nu influenţează fluxul sangvin coronarian, sau îl măresc. Dar referitor la izoturon, în acest aspect sunt prezente doar dovezi indirecte.

De regulă, toate medicamentele hipertensive destul de rapid măresc TA. Dirijarea lejeră cu tonusul vascular la utilizarea agenţilor hipertensivi poate fi asigurată în totalitate doar la administrarea preparatelor în perfuzie intravenoasă. Astfel se utilizează norepinefrina, angiotensinamida şi dopamina. La administrarea preparatelor enteral sau subcutanat şi intravenos, de regulă, nu poate fi asigurată dirijarea eficientă cu tonusul vascular. Necesită de menţionat că administrarea vasopresoarelor în perfuzie intravenoasă este posibilă doar în condiţii de staţionar. La acordarea primului ajutor medical şi pe parcursul transportării persoanelor cu hipotensiune arterială acută, posibilitatea perfuziei intravenoase este practic exclusă. În acest caz necesită de acordat preferinţă preparatelor hipertensive cu acţiune lentă, care asigură mărirea relativ îndelungată a TA. La astfel de preparate se atribuie fenilefrina, etilefrina, efedrina, glucagonul, izoturonul, difeturul şi profeturul. Toate aceste substanţe cu acest scop pot fi administrate şi intramuscular. Unul din factorii, care complică utilizarea preparatelor vasopresoare, este hipotensiunea arterială secundară. Ea se determină la utilizarea majorităţii adrenomimeticelor. Pentru tratamentul cu angiotensină, dopamină şi cu derivaţii izotioureici acest fenomen nu este caracteristic.

Utilizarea majorităţii agenţilor hipertensivi este însoţită de tahifilaxie. Acest fenomen este caracteristic pentru efedrină şi, într-o măsură mai mică – pentru norepinefrină, dopamină, glucagon şi angiotensinamidă. În pofida posibilităţii dezvoltării tahifilaxiei, cu ajutorul norepinefrinei şi angiotensinei se reuşeşte menţinerea nivelului scontat al TA.

Multe adrenomimetice (epinefrina, norepinefrina şi efedrina) pot provoca aritmii. Proprietăţi similare sunt caracteristice şi dopaminei, care în doze mici poate condiţiona aritmii pe fundal de anestezie generală cu halotan şi ciclopropan, iar în doze mari le induce singură. Datele literaturii referitor la acţiunea fenilefrinei sunt contradictorii. O atenţie sporită merită relatarea despre faptul că glucagonul, spre deosebire de catecolamine, exercitând acţiune inotrop pozitivă, nu posedă proprietăţi aritmogene. După cum a fost menţionat, acest hormon amplifică conductibilitatea atrio-ventriculară fără aritmii concomitente. Derivaţii izotioureici, probabil, la fel nu posedă proprietăţi aritmogene. Mai mult ca atât, la izoturon este depistată tendinţa către acţiunea antiaritmică în aritmiile, provocate de clorura de calciu.

De regulă, în tratamentul hipotensiunilor arteriale acute este necesar un efect rapid. Din această cauză substanţele hipertensive se administrează sub formă de injecţii intravenos sau intramuscular şi subcutanat. Doar administrarea intravenoasă asigură un efect hipertensiv sigur în micşorarea bruscă a TA, deoarece în aceste condiţii absorbţia preparatelor medicamentoase din ţesutul subcutanat este dereglată. Totuşi, după cum a fost menţionat, în condiţii de

acordare a asistenței medicale de urgență în afara instituțiilor medicale, nu în toate cazurile este posibilă asigurarea administrării intravenoase a substanțelor hipertensive, cu atât mai mult în perfuzie. Din aceste considerente este preferabilă posibilitatea administrării vasopresoarelor pe toate căile (fără iritarea sau chiar necrozarea țesuturilor). La administrarea subcutanată și intramusculară, substanțele trebuie să asigure un efect mai mult sau mai puțin prelungit și stabil. Probabil, în aceste condiții preferința trebuie acordată administrării intramusculare.

Un șir de substanțe hipertensive este administrat doar intravenos. După cum a fost menționat, la astfel de preparate se referă norepinefrina, dopamina, angiotensina și altele. Fenilefrina, efedrina, etilefrina, glucagonul și derivații izotioureici (izoturon, difetur sau raviten) pot fi de asemenea injectați subcutanat și intramuscular fără iritarea concomitentă semnificativă a țesuturilor. Acest avantaj extinde semnificativ posibilitățile utilizării preparatelor indicate în diferite condiții. Considerând utilizarea extinsă cu scop de premedicație a preparatelor, care pot bloca α-adrenoreceptorii, o valoare mare o obțin agenții hipertensivi, care măresc TA în astfel de condiții. Către așa preparate pot fi referiți derivații izotioureici izoturon, difetur sau raviten. Mulți alți vasopresori într-o măsură sau alta sunt puțin eficienți pe fundalul blocadei α-adrenoreceptorilor cu α-adrenoblocante specifice sau cu alte substanțe, în acțiunea cărora este destul de pronunțat componentul α-adrenoblocant. Această grupă de substanțe include unele preparate antihistaminice (prometazină) și neurolepticele, utilizate frecvent pentru neuroleptanalgezie și în timpul acordării asistenței de urgență. Un exemplu tipic este combinarea analgezicului puternic fentanil cu antipsihoticul droperidol. Pentru ultimul, cum se cunoaște, este caracteristic efectul α-adrenoblocant destul de pronunțat. Posibilitatea măririi TA pe fundalul utilizării α-adrenoblocantelor permite asigurarea nivelului suficient al tensiunii în condiții de micșorarea considerabilă a activității sistemului simpato-adrenal. Această creează posibilități pentru utilizarea lor asociată și permite asigurarea blocadei adrenergice fără hipotensiune. Adrenomimeticele cel mai frecvent sun ineficiente în acest caz. Deși posedă componentă adrenergică în mecanismul de acțiune, angiotensina nu poate înlătura blocada adrenergică în toate cazurile. Utilizarea β-adrenomimeticelor în calitate de preparate hipertensive, în mecanismul acțiunii cărora predomină componentul cardiac, probabil, este însoțită de micșorarea excesivă a RPVG, ceea ce, în esență, reduce la zero acțiunea hipertensivă. De exemplu, izoprenalina provoacă preponderent dilatarea pronunțată a arterelor musculare, și sângele este șuntat prin aceste vase, ceea ce determină diminuarea perfuziei organelor de importanță vitală.

Este cunoscut că până la 80-85% din sângele organismului este acumulat în vasele de capacitanță. În stările de șoc, cantitatea sângelui în vase se mărește

într-o măsură şi mai mare. Din aceste considerente la utilizarea substanţelor antihipotensive o particularitate destul de importantă este acţiunea lor venotonizantă. Pentru majoritatea preparatelor este caracteristică influenţa mai pronunţată constrictoare asupra arterelor. Din adrenomimetice cel mai evident efect asupra venelor este pronunţat la norepinefrină şi într-o măsură mult mai mică – la efedrină, fenilefrină şi metoxamină. Angiotensinamida practic nu exercită acţiune venoconstrictoare. Ultima este mai caracteristică pentru octapresină şi porlizină. Aceasta este o particularitate destul de pozitivă. Dar, ca urmare a măririi returului venos, se poate majora tensiunea în circuitul sangvin mic şi, în caz de insuficienţă a ventriculului stâng, aceasta poate determina apariţia edemului pulmonar. O proprietate negativă a polipeptidelor indicate este capacitatea lor de a provoca spasmul vaselor coronariene. Probabil, o anumită acţiune venoconstrictoare este caracteristică şi derivaţilor izotioureici (izoturon, difetur sau raviten, profetur), deoarece ei majorează returul venos.

O cerinţă destul de importantă, înaintată vasopresoarelor, este lipsa efectului stimulator asupra proceselor metabolice. După cum a fost menţionat, hipotensiunea arterială acută este practic permanent însoţită de hipoxie. Intensificarea proceselor metabolice pe acest fundal este nedorită. Substanţele adrenergice, de regulă, amplifică procesele metabolice: provoacă majorarea consumului oxigenului, hiperglicemie, hipertermie etc. Din aceste considerente, probabil, în anumite cazuri pot agrava evoluţia procesului patologic ca consecinţă a dereglărilor nedorite în metabolism. În literatura de specialitate disponibilă lipsesc date referitoare la influenţa octapresinei şi porlizinei asupra consumului oxigenului, termoreglării, metabolismul glucidic şi alte tipuri de metabolism. Glucagonul provoacă modificări semnificative ale metabolismului glucidic şi a calciului. Hiperglicemia şi hipocalciemia pe fundalul hipotensiunii arteriale acute sunt destul de nedorite.

Derivaţii izotioureici (izoturon, difetur sau raviten, profetur), mărind TA, nu stimulează metabolismul. În experimente asupra animalelor, preparatele micşorează temperatura corpului şi consumul oxigenului de către organism. Izoturonul nu exercită influenţă semnificativă asupra conţinutului glucozei în sânge şi chiar determină hipoglicemie. Mai mult ca atât, izoturonul manifestă antagonism faţă de unele efecte metabolice nedorite ale adrenomimeticelor. De exemplu, preparatul preîntâmpină acţiunile calorigenă şi hiperglicemiantă a izoprenalinei şi corijează modificările unor alţi parametri biochimici, provocate de către adrenomimetice. Preparatul dat manifestă antagonism faţă de acele efecte ale adrenomimeticelor, care sunt determinate de stimularea β_1- şi β_2-adrenoreceptorilor. Dar el nu este antagonist referitor la efectele α-adrenomimetice. După cum se cunoaşte, în hipotensiunile arteriale acute, ca urmare a activării sistemului simpato-adrenal, se dezvoltă modificări nedori-

te ale metabolismului. În aceste cazuri, izoturonul și difeturul pot fi priviți ca agenți corectivi și stabilizatori ai acestor modificări.

Pentru tratamentul diferitor boli, în care este posibilă apariția hipotensiunii arteriale acute, la etapa actuală se utilizează oxigenul sub presiune mărită. Evident că apare întrebarea despre compatibilitatea vasopresoarelor cu oxigenul sub presiune înaltă. Relatările literaturi demonstrează că astfel de adrenomimetice, cum ar fi epinefrina, norepinefrina și efedrina amplifică toxicitatea oxigenului comprimat. Fenilefrina și metoxamina manifestă un anumit efect protector. Activitate protectoare destul de înaltă la utilizarea oxigenului sub presiune înaltă au difeturul și izoturonul.

Astfel, nici unul din vasopresoarele analizate în această lucrare nu corespunde integral preparatului hipertensiv „ideal". Asemenea fenomen este caracteristic practic pentru toate grupele de substanțe medicamentoase. Nici un preparat medicamentos nu poate în totalitate combina în el proprietățile dorite. Din materialele, prezentate în această monografie, reiese că selectarea agentului hipertensiv necesită să fie dictată de condițiile, în care el se utilizează. În acest aspect necesită de menționat, că necesitatea administrării acestor preparate frecvent apare atunci, când asistența medicală de urgență se află la locul evenimentului accidental. În această situație pentru selectarea cât mai adecvată a preparatului antihipotensiv este necesar de luat în considerație durata lui de acțiune și posibilele căi de administrare. Pentru asigurarea efectului maxim al vasopresorului și corecția cu ajutorul lui a modificărilor diferitor funcții ale organelor și sistemelor, este necesar de posedat toate cunoștințele referitor la influența preparatelor hipertensive asupra tuturor acelor indici, care într-o mare măsură sunt enumerați în cerințele, înaintate față de preparatul „ideal".

De rând cu substanțele hipertensive specifice, un component obligatoriu al terapiei medicamentoase a diferitor stări de șoc sunt glucocorticoizii, care sunt indicați în doze masive. Efectul lor terapeutic în aceste situații este determinat nu doar de acțiunea benefică asupra hemodinamicii (creșterea reabsorbției renale a Na^+ și a apei cu majorarea ulterioară a VSC, potențarea acțiunii aminelor biogene, înlăturarea spasmului vascular și depozitării patologice a sângelui, mărirea debitului cardiac fără tahicardie), dar și, în special, de efectul membranostabilizator, datorită căruia este preîntâmpinată influența detrimentală a factorilor toxici, inclusiv a enzimelor lizozomale, asupra cordului și altor organe. Utilizarea de scurtă durată a preparatelor hormonale în doza masive, de regulă, nu este acompaniată de reacții nefavorabile. Glucocorticoizii servesc ca un supliment prețios la vasopresoare, iar într-un șir de cazuri permit evitarea utilizării preparatelor hipertensive. După cum se cunoaște, în multe cazuri utilizarea vasopresoarelor contravine principiilor patogenetice ale terapiei șocului, și mai argumentată din punctul de vedere al abordărilor contemporane este

administrarea substanţelor vasodilatatoare cu scopul ameliorării circulaţiei sanguine periferice şi a metabolismului tisular. Se consideră că hormonii steroizi, posedând şi efect α-adrenoblocant, provoacă dilatarea vaselor. Dar în aspect practic în unele cazuri evitarea utilizării vasopresoarelor este imposibilă. Ele la fel pot fi necesare pentru stabilizarea TA, care se micşorează catastrofal la utilizarea α-adrenoblocantelor, inclusiv în stările de şoc.

Astfel, este necesar un arsenal mare de preparate antihipotensive cu diferite proprietăţi, inclusiv capabile să stabilizeze TA pe fundalul blocadei α-adrenoreceptorilor şi modificărilor altor parametri (echilibru acido-bazic, hipocorticism etc.). Prezenţa unui număr mare de preparate hipertensive permite de asemenea selectarea optimă a preparatului la diferite stadii ale procesului patologic.

În încheiere necesită de menţionat un astfel de aspect important, cum este posibilitatea utilizării combinate a vasopresoarelor cu alte substanţe medicamentoase. Astfel de utilizare asociată a medicamentelor permite diminuarea sau excluderea completă a efectelor nedorite şi, concomitent, potenţarea semnificativă a proprietăţilor pozitive ale preparatului hipertensiv. Utilizarea combinată a vasopresoarelor cu alte preparate – una din căile de perspectivă, care asigură extinderea semnificativă a posibilităţilor influenţei medicamentoase asupra organismului şi optimizează utilizarea lor în scopul asigurării stabilităţii hemodinamice şi metabolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Abe K. Et Al. - Clin. Sci. Mol. Med., 1976, 51, Suppl., 3, 461-463.
2. Agosti E. - Minerva pediat., 1977, 29, 7, 451-456.
3. Ahlquist R. - Anesth. Analg., 1979, 58, 6, 510-515.
4. Ahlquist R. P. - Amer. J. Physiol., 1948, 153, 586-600.
5. Ahlquist R. P. - J. Pharm. Sci., 1966, 55, 4, 359-367.
6. Alappan R, et al. - American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Feb 2001;37(2):294-299.
7. Albanese J. et al. - Critical Care Medicine, 2005, nr. 33(9), p. 1897–1902.
8. Alexander R. S. - Amer. J. Physiol., 1967, 212, 852.
9. Ali A, Butt N, Sheikh AS. - World J Cardiol. 2015 Aug 26;7(8):466-75.
10. Alonso S. et al. - Cardiovas. Res., 1972, 6, 235-239.
11. Altura B. AL - Microcirculation. New Jork-London, 1976, 2, 193-194.
12. Altura B. AL. Gebrewold A., Lassoff S. - Brit. J. Pharm., 1980, 69, 4, 543-544.
13. Andersen T. W., Gravenste n J. S- Clin. Pharm. Ther., 1964,5, 281.
14. Angehrn W, et al.- J. Cardiovas. Pharm., 1980, 20. 3.
15. Annane D. et al. - Lancet, 2007, nr. 370(9588), p. 676–684.
16. Antzelevitch C. - J Electrocardiol. 2013 Nov-Dec;46(6):510-8.
17. Aragao FF, et al. - Revista brasileira de anestesiologia. Sep-Oct 2014;64(5):299-306.
18. Armstrong P. W. et al. - Circulation, 1971, 44, 67-73.
19. Astoin AL - J. Physiol., 1965, 57, 541.
20. Atkinson HC et al. - Eur J Clin Pharmacol. 2015 Feb;71(2):151-8.
21. Augustin H. J. et al. - Intensivmedizin, 1979, 16, 4, 195-199.
22. Augustin H. J. et at. - Res. Exp. Med., 1977, 170, 1, 1-15.
23. Augustin H., Huland H. - J. Urd. Nephrol., 1980, 73, 7, 507-515.
24. Aviado D. AL - Anesthesiology, 1959, 20, 71.
25. Avioli L. V. et at. - J. Clin. Invest., 1968, 47, 3a.
26. Axelsen LN et al. - Br J Pharmacol. 2012 Apr;165(8):2736-48.
27. Ayatollahi V et al. - Acta medica Iranica. 2012;50(9):609-614.
28. Babaev A. et al. - JAMA, 2005, nr. 294(4), p. 448–454.
29. Bajusz E., Jasmin G. - Rey. Canad. Biol., 1962, 21, 51.
30. Baldassarre M. et al. - Acta anaesth. ital., 1976, 27, 4, 637-642.
31. Banaschak H., Bluth R. - Int. J. Clin. Pharm. Biopharm., 1978, 16, 7, 336-339.
32. Barber A.E. Cell damage after shock. New Horiz 1996;4:161.
33. Barcroft H., Starr J. - Clin. Sci. 1951 M 9Q*
34. Baue A. B., Johnson D. G., Parkins W. M.- Amer. J. Physiol.,1966, 211, 2, 354-360.
35. Baxter J. D. - Pharm. Ther., 1976, 2, 605-659.
36. Bayliss J et al. - J Cardiovasc Pharmacol. 1987 May;9(5):551-4.
37. Beckerhoff R. et al. - Clin. Sci. Mol. Med., 1976, 51, Suppl. 3. 147-150.
38. Bell J., Lister J. D. - Surg. Gynecol. Obstet., 1970, 130, 5, 813-815.
39. Bergman SM. - The American journal of the medical sciences. Dec 2009;338(6):470-473.
40. Black W. B. et al. - Circulat. Res., 1966, 19, 71.
41. Blackwell B., Marley E. - Nature, 1967, 213, 840.

42. Blowey DL et al. - American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Jul 1996;28(1):132-136.
43. Boccara G. et al. - Anesthesiology, 2003, nr. 98, p. 1338–1344.
44. Bocconi G. A. et al. - Minerva Anesth., 1969, 35, 12, 1274-1279.
45. Bogaert M. G., DeShaepdryver A. F. - Arch. Int. Pharm. Ther..1967, 166, 203-207.
46. Bomberg H. et al. - J Card Surg., 2014 Jan, nr. 29(1), p. 108-115.
47. Booke M. et al. - Crit Care Med., 1999, Jan, nr. 27(1), p. 162-167.
48. Bosomworth P. P. - J. New Drugs, 1965, 5, 308.
49. Boucheix O.B. et al. - Shock, 2013, Jun, nr. 39(6), p. 533-538.
50. Bourdais A., Lebris H. - Afr. med., 1978, 17, 165, 697-699; 701-704.
51. Bousser MG et al. - New York: Oxford University Press; 2001. Headache associated with vascular disorders; pp. 349–392.
52. Brembilla-Perrot B. - Minerva Cardioangiol. 2010 Aug;58(4):505-17. Review.
53. Brevet de invenţie. MD 675 (13) Y, MD, A61K 31/155 (2006.01). - Ghicavîi V., Coreţchi I. BOPI 9/2013, p. 25-26.
54. Brooks H. L. et al. - Circulat. Res., 1969, 24, 699-704.
55. Brown RA et al. - Br J Pharmacol. 1985 Jul;85(3):599-608.
56. Brown RA et al. - Br J Pharmacol. 1985 Jul;85(3):609-19.
57. Browne R. K., Jaroslinski J. - Pharmacology, 1971, 13, 248.
58. Brugada R et al. - Pagon RA et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1517/
59. Brunton L.L. et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. ISBN 978-0-07-162442-8.
60. Bucher.H. J. - Schwiez. Rdsch. Med. Prax., 1976, 65, 30, 923-927.
61. Burn I. H., Rand M. J. - J. Physiol., 1958, 144, 314.
62. Butwick AJ, Columb MO, Carvalho B. - Br J Anaesth. 2015 Feb;114(2):183-6.
63. Cachovan M. et al. - Clin. Sci. Mol. Med., 1976, 51, Suppl. 3, 219-221.
64. Caiea D. A.. Marsden C. D., Parkes J. D.- Acta Neurol. Belg, 1976, 76, 5-6, 315-317.
65. Calabrese LH et al. - Ann Intern Med. 2007;146:34–44.
66. Campbell JE, Drucker DJ. - Nat Rev Endocrinol. 2015 Jun;11(6):329-38.
67. Cantu C et al. - Stroke. 2003;34:1667–1673.
68. Cardaniuc C. - Taza de dr. în şt. medicale. Chişinău, 2005, 132 p.
69. Carey J. S. et al. - Circulation, 1967, 35, 327.
70. Carriere S., Friborg J., Gray J. P. - Amer. J. Physiol., 1971, 221, 92-98.
71. Carvalho M. et al. - Amer. J. Cardiol., 1969, 23, 217.
72. Chamberlain J. H., Pepper J., Vates A. K. - Intans. Care Med., 1980, 6, 1, 72 (abstract).
73. Chapman B. J., Brooks D. P., Munday K. A. - Brit. J. Anaesth., 1980, 52, 4, 389-393.
74. Chappel C. L. et al. - Acta Endocrinol., 1959, 31, 419.
75. Chellt/ M., Chelly J. - Vie med., 1980, 61, 21, 1641 - 1644.
76. Cho S.Y. et al. - Anesth Analg. 2013 Dec;117(6):1436-43.
77. Choong K. et al. - American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009;180(7): 632–9.
78. Cia P. et al. - Rev. Clin. Esp., 1980, 157, 1, 7-14.
79. Ciobanu G. Resuscitarea cardiorespiratorie şi cerebrală. Chişinău, Nova-Imprim, 2014, 1036 p.

80. Clark Charles M. et al. - Endocrinology, 1976, 99, 1, 23-29.
81. Clutter W.E. et al. - J Clin Invest 1980; 66:94–101.
82. Cohen L. S. et al. - Amer. J. Cardiol., 17, 153, 1966.
83. Cohn J. N. - Circulat. Res., 1965, 16, 174.
84. Cohn K. E., Agmon J., Camble O. W. - Amer. J. Cardiol., 1970, 25, 683.
85. Cojocaru V. ş.a. - Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2010, nr. 4(27), p. 229-232.
86. Cojocaru V., Cojocaru D., Guţan V. et al. Terapia intensivă a bolnavului cu traumatism craniocerebral grav. Chişinău, CEP Medicina, 2013, 23 p.
87. Commarato M. A. et al.-Pharmacologist, 1969, 11, 243.
88. Corcoran A. C. et al.- J. Clin. Invest., 1956, 35, 868.
89. Corday E. et al - Amer. J. Cardiol., 1959, 3, 626.
90. Coreţchi I. - Curierul medical. Chişinău, 2012, nr. 2(326), p. 37-41.
91. Coreţchi I. - Curierul medical. Chişinău, 2012, nr. 3(327), p. 406-409.
92. Coreţchi I. - Curierul medical. Chişinău, 2012, nr. 4(328), p. 45-50.
93. Coreţchi I. - Curierul medical. Chişinău, 2012, nr. 6(330), p. 16-19.
94. Coreţchi I. Inofensivitatea şi aspect farmacologice ale izopropilfosfit-S-izopropilizotiuroniului. Teza de dr. în şt. med. Chişinău, 2014. 121 p.
95. Coreţchi I., Ghicavîi V., Stratu E. - Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. Chişinău, 2010, nr. 1(24), p. 91-94.
96. Coreţchi I., Stratu E., Ghicavîi V. - Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2015, nr. 1(46), p. 133-137.
97. Corri C. F. - Endocrinology, 1940, 26, 285-296.
98. Corwin E.J. et al. Handbook of Pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 784 p.
99. Coustleau Jena-Pierre.-Vie med., 1977, 58, 4, 188-192.
100. Crampton R. S. et al- Amer. J. Cardiol., 1972, 29, 257-258.
101. Cruz DN et al. - Clinical nephrology. Aug 1998;50(2):101-107.
102. Cruz DN et al. - American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. May 1999;33(5):920-926.
103. Cruz DN et al. - American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. Dec 1997;30(6):772-779.
104. Darby T. D., Watts D. T. - Amer. J. Physiol., 1964, 206, 1281 - 1288.
105. Darciuc V. Optimizarea corecţiei dereglărilor hemodinamice şi metabolice cu derivaţii izotioureici şi tiazolidinici în stările patologice cu hipertensiune arterială acută. Autoref. tezei de doctor hab. în şt. med, Chişinău, 1998, 31 p.
106. Darciuc V.V., Ghicavîi V.I., Cobet V. - Curierul medical. Chişinău, 1997, nr. 5, p. 25-28.
107. Darragon T. et al. - Anesth. Analg. Reanim., 1977, 34, 2, 249-257.
108. Das S et al. - Indian journal of anaesthesia. Nov 2011;55(6):578-583.
110. Davis B. B., Walter M. J., Murdangh H. V- Proc. Soc. Exp. Bio).
111. Dawson JR et al. - Br Heart J. 1985 Sep;54(3):313-20.
112. De Backer D. et al. - Crit Care Med 2003;31: 1659.
113. De Backer D. et al. - The New England Journal of Medicine 2010;362(9):779–89.
114. Dellinger R.P. et al. - Crit Care Med 2008;36(1):296–327.
115. Dellinger R.P. et al. - Crit Care Med 2013; 41(2):580-637.

116. Deng W, Liu Y, Liu AD, et al. - Pediatric cardiology. Apr 2014;35(4):719-725.
117. Di Giantomasso D., Bellomo R., May C.N. - Intensive CareMed 2005;31:454–62.
118. Diamond C. et al. - Brit. Heart J. 1971, 33, 290.
119. Dietzman R. H., Lillehei R. C. - Amer. Heart J., 1968, 75, 274-277.
120. Dietzman R. H., Lillehei R. C, Shatney C. H. - Acta Chir. Belg., 1973, 72, 308-330.
121. Dorigotti L. et al. - J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, 188.
122. Downing S. E., Sonnenblick E. H. - J. Appl. Physiol., 1963, 18, 585.
123. Doyle A. E. et al - Amer. J. Physiol., 1968, 215, 164.
124. Drew L. - In: Presynaptic Receptors Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol. Paris, 1979, 56-65.
125. Dripps R. D. et al. Introduction to Anesthesia. - Philadelphia-London, 1957.
126. Ducros A et al. - Brain. 2007;130:3091–2101.
127. Duffin J. - J Appl Physiol 99: 2255–2265, 2005.
128. Dünser M.W. et al. - Circulation 2003;107:2313–9.
129. Duranteau J. et al. - Crit Care Med 1999;27:893–900.
130. Earley L. E., Friedler R. M. - J. Clin. Invest, 1965, 44, 1857- 1865.
131. Eckstein J. M., Abboud F. M. - Amer. Heart J., 1962, 63, 119.
132. Eckstein J. W., Hamilton W. K. - J. Clin. Invest., 1957, 36, 1663.
133. Edvinsson L., Harbedo J.-J, Owman Ch. - Acta Physiol. Scand, 1979, 105, 3, 381-383.
134. Eichna L. - Amer. Heart J., 1967, 74, 848.
135. Einstein R., Barrett A. M. - Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1977, 4, 2, 143-151.
136. Einzig S. E. et al. - Circulat. Res., 1971, 29, 88-95.
137. Ellender T.J., Skinner J.C. - Emerg Med Clin North Am. 2008 Aug;26(3):759-86.
138. Epand R. M., Epand R. T., Grey V. - Arch. Biochem. Biophys, 1973, 154, 132-136.
139. Erbe W., Sonne B., Hdhne K.-H. - Fortschr. Cseb. Rontgenstr.
140. Erspamer V. - Experientia, 1956, XII, 2, 63.
141. Estanove V, du Gres B., Gressier M. - Ann. Anesth. franc, 1981, 22 1 75 83.
142. Ettema E.M. et al. - Am J Nephrol. 2014;39(2):100-9.
143. Euler V. S. - Acta Physiol. Scand, 1946, 12, 73.
144. Fang JT, Huang CC. - Renal failure. Mar 1996;18(2):253-260.
145. Farconi S. et al. - J. Ital. Cardiol, 1976, 6, 5, 968-969.
146. Farmer J. B. - J. Pharm. Phamracol, 1966, 18, 261-262.
147. Feinberg H., Katz L. N, - Amer. J. Physiol, 1958, 193, 151.
148. Fevrier C., Colin L, Hanquet M. - Rev. Med. Liege, 1970, 25, 143-181.
149. Fey H et al. - Med Klin Intensivmed Notfmed. 2015 Oct 6.
150. Fink M.P. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. Crit Care 2002;6:491–499.
151. Finsterer J, Ohnsorge P. - Regul Toxicol Pharmacol. 2013 Dec;67(3):434-45.
152. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. - Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Jan;11(1):15-24.
153. Fish R.E. et al. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. Elsevier Inc, 2008, 657 p.
154. Fluids. Electrolytes and Metabolites. - Springfield, 1966.
155. Flynn JJ, 3rd, et al. - Clinical nephrology. Apr 1996;45(4):261-267.
156. Folkow B. - Tidsskr. Norske. loegeforen, 1966, 9, 607-610.
157. Forbes H. S. et al. - Arch. Neurol. Psych, 1933, 30, 5, 957-979.

158. Forte I. E. et al. - Circulat. Res, 1960, 8, 1235.
159. Foss VT et al. - Frontiers in physiology. 2014;5:81.
160. Fowier N. O, Holmes J. C. - J. Clin. Invest, 1969, 48, 502.
161. Franke N. et al. - Anaesthesist, 1979, 28, 4, 154-158.
162. Freeman A'. E. et al. - Amer. J. Physiol, 1941, 131, 545.
163. Frewin D. B., Whelan R. F. - Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci, 1968, 46, 425.
164. Fritze D., Dittmar H, A., Pfleiderer T. - Arzneimittelforschung, 1968, 18, 1281-1284.
165. Frost B. R., Gerke D. C., Frewin D. E. - Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci, 1976, 54, 4, 403-411.
166. Furchgott R. F. - Fed. Proc, 1970, 29, 4, 1352-1361.
167. Furchgott R. F. - Pharmacol. Res, 1959, 11, 2, 429-441.
168. Furukawa T. et al. - Jap. J. Pharmacol, 1976, 26, 4, 481-492.
169. Furukawa T., Kushiku K., Morishita H. - In: Peripher. Dopaminergic Recept Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol. Strasbourg, 1978. Oxford, 1979, 183-194.
170. Gabelman E. H., Rondell P. A. - Circulat. Res, 1966, 18, 705.
171. Gagnon G, Regoli J., Rioux F.- Brit. J. Pharm, 1980, 69, 3, 389- 396.
172. Gambling DR et al. - Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. Nov 2015;62(11):1201-1208.
173. Garg M, Khanna D. - Ther Adv Cardiovasc Dis. 2014 May 9;8(4):155-169.
174. GarrardA,WoodA,SolleeD,AaronsonP.-Clinicaltoxicology.Dec2011;49(10):907-909.
175. Genth K. R. et al. - In: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 84. Kongr.
176. Gerke D. C, Frewin D. B., Frost B. R. - Aust. J. Exp. Biol. Med.
177. Gheceva O. Efectele vasopresorii ale Izoturonului în complexul terapiei intensive la pacienții în stări critice. Autoref. tezei de doctor în șt. med. Chișinău, 2010, 27 p.
178. Ghicavîi N. - Arta Medica, Chișinău, 2009, nr. 4(37), p. 53-58.
179. Ghicavîi V. - Curierul medical, nr. 5 (329), 2012, p. 52-56
180. Ghicavîi V. ș.a. Farmacologie clinică. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic Medicina al USMF, 2009. 1067 p.
181. Ghicavîi V. ș.a. Farmacologie. Chișinău: F.E.-P. "Tipografia centrală", 2012. 996 p.
182. Ghicavîi V. ș.a. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale: îndrumar pentru medici. Chișinău: F.E.-P. "Tipografia Centrală", 2013. 1428 p.
183. Ghicavîi V., Corețchi I. - Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 1(52), p.45-50.
184. Ghicavîi V., Stratu E. - Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos", 2006, nr. 3-4(5).
185. Ghicavîi V., Stratu E., Corețchi I. - Archives of the Balkan Medical Union. 2013, volume 48, supplement 3, p. 459-461.
186. Ghicavîi V., Stratu E., Todiraș M. - Conferința științifică "Farmacologia națională la 35 ani". Revista farmaceutică a Moldovei. Chișinău, 2006, p.8-16
187. Giannelly R. E. - Amer. j. Cardiol, 1969, 24, 161.
188. Gilden JL. - International angiology : a journal of the International Union of Angiology. Jun 1993;12(2):125
189. Giles T. D., Burch G. E. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 136, 665-670.
190. Gletrn T. M,, Lefer A. M. - Eur. j. Pharmacol., 1970, 13, 230-238.
191. Glick G. - Circulation, 1972, 45, 513-515.

192. Gogdberg L. I. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1979, 308, Suppl. 7.
193. Goldenberg M. et al. - Arch. Intern. Med., 1950, 86, 823-836.
194. Goldschlager N. et al. - Circulation, 1969, 40, 829-837.
195. Goldstein R. S. et al. - Amer. J. Cardiol., 1970, 26, 635.
196. Goodall McC et al. - Biochem. Pharm., 1968, 17, 905.
197. Goodman L. S., Gilman A. (editors). The pharmacologic basis of therapeutics. - New York: The Macmillan Company, 1975.
198. Gordon A.C. et al. - Crit Care Med. 2014 Feb 19.
199. Gordon A.C., Russell J.A. - CritCareMed. 2013 Dec;41(12):e482-3.
200. Gorezynski et al. - Eur. J. Pharmacol., 1974, 27, 68-77.
201. Govier W. C. - i. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 159, 82.
202. Govier W. C. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1966, 154, 255.
203. Gragnoli G. et al. - Boll. Soc. Ital. cardiol., 1976 (1977), 21, 5, 837-854.
204. Greene N. M. Physiology of Spinal Anesthesia (Second et.). - Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1969.
205. Grimaraes S., Osswald W. - Eur. J. Pharmacol., 1969, 5, 133-140.
206. Grimaud D. et al. - Nouv. presse med., 1981, 10, 13, 1031-1035.
207. Grobecker HF, Kees F. - International angiology : a journal of the International Union of Angiology. Jun 1993;12(2):119-124.
208. Grossman S., Porth Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, 1648 p.
209. Guerin J.P. et al. - Shock 2005;23:18–24.
210. Guernsey J. M., Conolly J. E. - Circulation, 1963, 28, 731.
211. Gulhas N, Tekdemir D, Durmus M, et al. - European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(15):2051-2058.
212. Gundert-Remy V., Penzien H., Maurer W. - In: Werh. Dtsh. Ges. inn. Med. 84, Kongr. Wiesbaden, 1978. Munchen, 1978, 732-735.
213. Gunnar R. et al. - Amer. Heart Ass.. 41st Scientific Session, nov., 1968.
214. Haas E. H. et al. - Amer. J. Physiol., 1969, 217, 981-952.
215. Haefely W. A. et al. - Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 1393.
216. Hagen J., Hagen P. B., Action of Hormones on Molecular Processes.- New York, 1964, 92-110.
217. Halmagyi et al. - J. Appi. Phvsiol., 1971, 30, 2, 186-189.
218. Han L et al. - Radiat Res. 2015 Jun;183(6):693-700.
219. Hardaway R. Al. et al. - Exp. Med. Surg., 1965, 23, 28.
220. Hardaway R. M. Treatment of Shock. Principles and Practice.- Philadelphia, 1974, 53-74.
221. Hardaway R.M. et al. - Surg Gynecol Obstet. 1964 nov;119:1053-61.
222. Harrison W. H., Levitt Al., Udenfriend S. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1963, 142, 157-162.
223. Hatherill M. et al. - Intensive Care Med, 2003;29:286-291.
224. Havel C. et al. - Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD003709.
225. Haxthausen E. S. - Arzneim-Forsch., 1955, 5, 370.
226. Hayge A. et at. - Nature, 1966, 210, 5040, 998-1000.
227. Hermann R. G. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1954, 23-28.

228. Hershey S. G. et al. - Anestesiology, 1965, 26, 179.
229. Hershey S. G. et al. - Anestesiology, 1968, 29, 466.
230. Hicks C. et al. - Br J Pharmacol. 2014 Feb 21
231. Hinshaw L.B. - Crit Care Med 1996;24(6):1072–8.
232. Hodge R. L., Dornhorst A. C. - Clin. Pharmacol. Ther., 1966, 7, 639-647.
233. Hoeben H et al. - American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Jan 2002;39(1):102-107.
234. Hollenberg S.M. - Crit Care Clin. 2009 Oct;25(4):781-802.
235. Hollenberg S.M. et al. - Crit Care Med 2004;32:1928–48.
236. Holmes C.L. - CurrOpinCritCare 2005;11:413–7.
237. Holmes C.L., Granton J.T., Landry D.W. - Crit Care 2004;8:15–23.
238. Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. - Crit Care 2003;7(6):427–34.
239. Holmes C.L., Walley K.R. - Chest 2003;123: 1266–75.
240. Hoogenberg K., Smit A.J., Girbes A.R.J. - Crit Care Med 1998;26:260–265.
241. Hope D. B. Glutathione (Symposium). - Cambridge, 1959, 93-114.
242. Horpacsy G. et al. - Enzym. Biol. Clin., 1970, 11, 324-335.
243. Horwitz D., Fox S. Al., Goldberg L. J. - Circulat. Res., 1962, 237- 243.
244. Hothi DK, Harvey E, Goia CM, Geary D. - Pediatric nephrology. Aug 2009; 24(8):1587-1591.
245. Hunter M. E., Gordon R. A. - Can. Anesth. Soc. J., 1966, 13, 40.
246. Jacobson E. D, - New Engl. J. Med., 1968, 278, 834.
247. Japundžić-Žigon N. - Curr Neuropharmacol. 2013 Mar;11(2):218-30.
248. Jo YY, Kim JY, Kim JS, Kwon Y, Shin CS. The effect of ephedrine on intraoperative hypothermia. Korean journal of anesthesiology. Apr 2011;60(4):250-254.
249. Jourdan G et al. - Fundamental & clinical pharmacology. Feb 2007;21(1):45-53.
250. Kaiser G. A. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1964, 144, 156.
251. Kanazawa S. et al. - Masui. 2013 Oct;62(10):1218-21.
252. Karppanen H. et al. - Acta med. Scand., 1976, 200, Suppl, 602, 103-105.
253. Katx R. L, Mills C. J. - Gardiovas. Res., 1970.
254. Katz R. L, Lord C. O., Eakins K. E. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 158, 40-45.
255. Kaufmann H et al.. - Neurology. Jun 1988;38(6):951-956.
256. Kellum J.A., Decker J.M. - Crit Care Med 2001;29:1526–31.
257. Kellum J.A., Pinsky M.R. - Curr Opin Crit Care 2002;8:236–41.
258. Kelngenstrom P. et al. - Acta Anaesth. Scand, 1967, 11, 35.
259. Kennedy J. H.. Bails N. - Cardiologia, 1967, 50, 108.
260. Kim S et al. - Microvasc. Res, 1980, 20, 1, 115.
261. Kimmoun A., Ducrocq N., Levy B. - Curr Vasc Pharmacol. 2013 Mar 1;11(2):139-49.
262. Kipin J, 1, - Ann, Rev. Pharmacol, 1968, 8, 377-394.
263. Klkis D., Esser H. Tziidestein G. - Med. Klin, 1977, 72, 28-29, 1212-1217.
264. Koch-Weser I. - Circulat. Res, 1964, 14, 337.
265. Kohli J. D. - Can. J. Physiol. Pharmacol, 1969, 47, 171-174.
266. Kolassa N et al. - Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. Mar 1979;238(1):96-104.
267. Koyama K et al. - Pediatr Neurol. 1990 Mar-Apr;6(2):87-90.

268. Kresnov N. et al. - Amer. J. Med, 1964, 37, 514.
269. Kruty F. et al. - Biochem. Pharmacol, 1978, 27, 17, 2153-2155.
270. Kullmann R. et al. - In: Peripher Dopaminergic Recept Proc. Satell.
271. Kullmann R., Wassermann K. G, Breull VP. R. -Naunyn-Schmiede-berg's Arch. Pharmacol, 1979, 308, Suppl, 54.
272. Lane, 1951. - Uht. no Ashwood-Smith a. Smith. Int. j. Rad. Biol, 1959, 1, 2, 196-198.
273. Lankadeva YR et al. - Crit Care Med. 2015 Jul;43(7):e221-9.
274. Lauzier F. et al. - Intensive Care Medicine 2006; 32(11):1782–9.
275. Lefer A.M., Bridenbaugh G.A., Flynn J.T. - J Surg Res. 1976 Dec;21(6):429-36.
276. Leone M. et al. - Intensive Care Medicine 2004;30(5):984–8.
277. Leone M., Martin C. - Current Opinion in Anaesthesiology 2008;21(2): 141–7.
278. Levy B. et al. - Intensive Care Medicine 1997; 23:282–7.
279. Levy B. et al. - Crit Care Med. 2011 Mar;39(3):450-5.
280. Levy B. et al. - Intensive Care Medicine 2010; 36(12):2019–29.
281. Levy M.M. et al. - Critical Care Medicine 2003; 31(4):1250–6.
282. Lim PS et al. - Nephron. 1997;77(3):279-283.
283. Lin YF et al. - The American journal of the medical sciences. May 2003;325(5):256-261.
284. Luckner G. et al. - Critical Care 2006;10(2):R40.
285. MacGregor D.A. et al. - Anesthesiology 2000;92:338.
286. Magrini F et al. - Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(1):1-4.
287. Majewski H. et al. - J. Cardiov. Pharmacol, 1981, 3, 1, 178-185.
288. Malay M.B. et al. - Journal of Trauma 1999;47:699–703.
289. Malikiwi A. et al. - Eur J Pediatr. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24297672.
290. Marik P.E., Mohedin M. - JAMA 1994; 272:1354–7.
291. Marini U, Cecchi A, Venturini M. - Current medical research and opinion. 1984;9(4):265-274.
292. Márquez MF et al. - Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2005 Oct;5(5):409-17. Review.
293. Marroquí L et al. - Nutr Res Rev. 2014 Jun;27(1):48-62.
294. Martin C. A. et al. - Ann. Anesth. Frans, 1981, 22, 1, 85-96.
295. Martin C. et al. - Chest 1993;103:1826–31.
296. Martin C. et al. - Crit Care Med 2000;28:2758–65.
297. Martin CA, Huang CL, Matthews GD. - Postgrad Med. 2011 Mar;123(2):84-94.
298. Marx J., Hockberger R., Walls R. Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice. 7e, 2010
299. Masjedi M et al. - Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology. Apr 2014;30(2):217-221.
300. Maslov LN et al. - Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2015 Jan;101(1):3-24. Review.
301. Maslov LN, Konkovskaia IuN. - Eksp Klin Farmakol. 2009 Jul-Aug;72(4):52-60. Review.
302. Mathur S., Dhunna R., Chakraborty A. - Indian Journal of Critical Care Medicine 2007;11(4):186–91.
303. Matrumura S. et al. - Folia Pharmacol. Jap, 1980, 76, 2, 131-141.
304. Matthews R. - AANA J. 2006 Jun;74(3):193-5. Review.

305. McCannel K. L. et al. - New Engl. J. Med, 1966, 275, 1389-1398.
306. McCannel K. S. - Can. J. Physiol. Pharmacol, 1969, 47, 25-32.
307. McClellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI. - Drugs & aging. Jan 1998;12(1):76
308. McDonald J. F. - i. Physiol. (Gr. Brit.), 1976, 263, 1, 205-206.
309. McDonald R. H. et al. - J. Clin. Invest, 1964, 43, 1116-1124.
310. McGiff J. C, Burns C. R. - J. Lad. Clin. Med, 1967, 70, 892.
311. McGiff J. C., Burns C. R. - Circulation, 1967, 35, Suppl. 1J, 79.
312. McLaughlin J. S. et at. - South. Med. J, 1968, 61, 767.
313. McTavish D, Goa KL. - Drugs. Nov 1989;38(5):757
314. Med., 1968, 129, 210-213. De Filippo P., Totnasi L. - Aggiorn. pediat., 1979, 30, 5-6, 129-134.
315. Meer Y. G, Loenen A. C. - Pharm. Weekbe, 1980, 15, 30.
316. Meier N. et al. - Cordiologia, 1965, 47, 3, 127-138.
317. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al. - Crit Care Med 1997;25:399–404.
318. Mentzer R. M. et al. - J. Thorac. Cardiov. Surg. 1976, 71. 6. 807-814.
319. Merino B, Quesada I, Hernández-Cascales J. - PLoSOne. 2015 Jul 29;10(7):e0132884.
320. Meyer R.. - Pressc Med, 1979, 8, 17, 1417-1420.
321. Miskin B. L., Cervoni P. - J. Pharmacol. Exp. Ther, 1962, 138, 3, 301-308.
322. Mohta M et al. - Anaesth Intensive Care. 2015 Jan;43(1):74-80.
323. Montagnac R et al. - Nephrologie. 2000;21(4):179-183.
324. Moran N. C. - Circulation, 1963, 28, 987.
325. Morelli A. et al. - British Journal of Anaesthesia 2008;100(4):494–503.
326. Morelli A. et al. - Critical Care 2008;12(6) (R143):1–11.
327. Morelli A. et al. - Critical Care 2009;13(4):R130.
328. Morimatsu H. et al. - Resuscitation 2004;62:249.
329. Moslemi F. Rasooli S. - Iranian journal of medical sciences. Jan 2015;40(1):19-26.
330. Moss A. J. et al. - Circulat. Res, 1966, 18, 596.
331. Moss A.J., Vittands I., Schenk E.A.. - Circ Res. 1966 May;18(5):596-604.
332. Moss N.G., Kopple T.E., Arendshorst W.J. - Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Mar 12. [Epub ahead ofprint].
333. Muchow O. B. et al. - Anesthesiology, 1960, 21, 5, 471-475.
334. Mueller H. S. et al. - Circulation, 1970, 42, 5, 491-500.
335. Myburgh J.A. et al- Intensive CareMedicine 2008;34(12):2226–34.
336. Naetes J. P., Guns M. - Blood, 1980, 55, 6, 997-1002.
337. Nakanishi H., Abe Y., Veda 1. - Eur. J. Pharmacol, 1978, 52, 1, 85-92.
338. Nasraway S.A. Norepinephrine: no more "leave 'em dead"? Crit Care Med 2000;28: 3096–8.
339. Neis A. S. et al. - Clin. Res, 1973, 21, 471.
340. Nickel J. F. et al. - J. Clin. Invest, 1954, 33, 1687-1690.
341. Nickerson M,. Sutter M. C. - Can. Med. Ass, 1964, 90, 325-327.
342. Nickerson M. - Amer. J. Cardiol, 1963, 12, 619-628.
343. Niles N. R. et.al. - Amer. J. Cardiol, 1968, 22. 381.
344. Noland J. P., Gabb L. A., Thompson J. 1. - Clin. Pharmacol. Ther., 1967, 8, 235-242.
345. Norberg K.-A., Palmer B. - Scand. J. Ploat Reconstr. Surg., 1972, 6, 2, 106-109.

346. Novak E. et al. - Clin. Pharmacol. Ther., 1970, 11, 711-717.
347. Novelli G. P. Piscittell P. - Acta anaesth., 1972, 22, 1, 35-58.
348. Novelli G. P., Marsill Al, PieracciolL- Eur. Surg. Res., 1973, 5, 169-174.
349. Nukiearmed., 1979, 130, 1, 62-64.
350. Odekon I. et al. - Anesth Analg. 2015 Jun;120(6):1309-16.
351. Ogawa R. et al. - Jap. J. Anesth., 1973, 22, 11-15.
352. Oparil S., Sanders C. A., Haber E. - Circulat. Res., 1970, 26, 591.
353. Orkin L. R. - Anesth. Analg. Circ. Res., 1967, 46, 6, 734-739.
354. O'Rourke R. A. et al. - Cardiovas. Res., 1972, 6, 240-247.
355. Ostadal B. et al. - Amer. Heart J., 1968, 76, 645.
356. Page E. B. et al. - Circulation, 1955, 11, 262.
357. Paloyan E. et al. - Metabolism, 1967, 16, 35.
358. Paloyan E. et at - J. A.M. A., 1967, 200, 757.
359. Parks V. J. et al. - Lancet, 1961, 1, 1133.
360. Parmley W. W., Mattoff J. AL, Sonnenblick E. K. - Circulation, 1969 39 163
361. Parsaik AK et al. - Journal of general internal medicine. Nov 2013;28(11):1496-1503.
362. Patel G.P et al. - Shock (Augusta, Ga.) 2010;33(4):375–80.
363. Pawlik T., Mach Z. - Folia Med. Cracov, 1978, 20, 2, 203-209.
364. Pearson J. W., Redding J. S. - Anesth. Analg., 1965, 44, 746.
365. Pelletier J.S. et al. - J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Mar 11.
366. Pennekamp CW et al. - Trials. 2013;14:43.
367. Perazella MA. - Expert opinion on drug safety. Jan 2003;2(1):37-47.
368. Perlroth M. G., Harrison D. C. - Clin. Pharmacol. Ther., 1969, 10, 449.
369. Peterson L. H. - Physiol. Rev., 1962, 42, 11, 309.
370. Phillips AA et al. - Journal of applied physiology. Mar 15 2014;116(6):645-653.
371. Pittner H, Stormann H, Enzenhofer R. - Arzneimittel-Forschung. 1976; 26(12):2145-2154.
372. Pittner H. - Arzneimittel-Forschung. Jul 1987;37(7):794-796.
373. Pletscher A., Shore P. A.. Brodie B. B. - Science, 1955, 122, 374.
374. Pollock H. A. Survey of Surgical Shock with Special Reference to
375. Poudyal H. - Acta Physiol (Oxf). 2015 Sep 19.
376. Povoa P.R. et al. - Critical Care Medicine 2009;37(2): 410–6.
377. Prakash S et al. - Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Oct 2004;19(10):2553-2558.
378. Prasad K-, Weckworth P. - Toxicol. Appl. Pharmacol, 1978, 46, 2, 517-528.
379. Prased K-, Desonsa H. H. - Cardiovas. Res., 1972, 6, 333-343.
380. Prath O. S. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1939, 67, 1-16.
381. Preminda K-, Saggerson J., David O. - Biochem. J., 1980, 190, 1, 119-123.
382. Priwitera P. J., Loggie I. M.. Gaffney T E: - J. Pharmacol. Exp.
383. Proskurjakov S.Y. et al. - Bull Exp Biol Med. 2010 Dec;150(1):18-22.
384. Proskuryakov S.Y. et al. - Bull Exp Biol Med. 2002 Oct;134(4):338-41.
385. Raab W. - Amer. J. Cardiol, 1960, 5, 571.
386. Raab W. - Rev. Canad. Biol, 1963, 22, 217.

387. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, et al. - Hypertension. Dec 2014;64(6):1235-1240.
388. Ranasinghe JS et al. - International J Obstet Anesthesia. 2008;17:271–274.
389. Raskova H., Votava Z. - J. Physiol, 1949, 41, 261a-262a.
390. Reardon D.P. et al. - J Crit Care. 2014 Mar 22. pii:S0883-9441(14)00082-3.
391. Redding J. S., Pearson J. W. - J. A.M. A., 1962, 182, 283.
392. Regnier B. et al. - Intens. Care Med., 1979, 5, 3, 115-120.
393. Regoli D. - Can. J. Physiol Pharmacol, 1979, 57, 2, 129-139.
394. Rennick B. R. - Amer. J. Physiol, 1968, 215, 532.
395. Richards P. et al. - Clin. Pharmacol. Ther., 1978, 24, 3, 264-273.
396. Richardson J. B. et al. - J. Cell. Biol, 1971, 51, 419-432.
397. Richardson P. D. I., Withrington P. G. - Brit. J. Pharmacol, 1977, 59, 1, 147-156.
398. Richardson P. D., Mithrington P. G. - Brit. J. Pharmacol, 1977, 59, 2, 293-300.
399. Rivers EP, Ander DS, Powell D. - Curr Opin Crit Care 2001;7:204.
400. Rokkanen P. et al. - Surg. Gynecol Obstet.,1974, 138, 69-73.
401. Rona G. et al. - Lad. Invest., 1961, 10, 892.
402. Rosselet A. - Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jan;157(1):162-70.
403. Rothe C. F., Selkurt E. E. - Amer. J. Physiol, 1964*, 207, 203.
404. Rowe G. G. - Amer. J. Cardiol, 1970, 25, 670-674.
405. Rubenson A. - Acta Pharmacol. Toxicol, 1971, 29, 135-144.
406. Rubinstein S, Haimov M, Ross MJ. - Renal failure. 2008;30(8):808-812.
407. Rudolph W - Klin. Wochenschr.. 1973, 51, 108-115, 116- 122.
408. Ruffolo R.R. Jr et al. - Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993;32:243–79.
409. Ruiz C. E., Weil M. .Γ., Carlson R. W. - J. A.M. A., 1979, 242, 2, 165-168.
410. Ruokonen E. et al. - Critical Care Medicine 1993;21:1296–303.
411. Rush B. et al. - Ann. Surg., 1965, 162, 1013-1016.
412. Russell J.A. et al. - New England Journal of Medicine 2008; 358(9):877–87.
413. Sabin G. et al. - Med. Welt., 1976, 26, 45, 2169-2170.
414. Sakr Y. et al. - Critical Care Medicine 2006;34(3):589–97.
415. Şandru S., Tăzlăvan T., Belîi A. et al. Anestezie şi terapie intensivă. Chişinău, Medicina, 2013, 304 p.
416. Sarla V., Singh K. A', Bharadwaj U. R. - Indian J. Physiol. Pharmacol., 1975, 19, 4, 173-180.
417. Sasson L. et al. - Cardiology. 2008;111(3):181-7.
418. Sattler R. V., van Zweiten P.A.-Klin. Wochenschr, 1972, 50,531, 533
419. Schenk H.-D. et al. - Anaesthesist, 1980, 29, 5, 280-281.
420. Schirger A et al. - Mayo Clinic proceedings. Jul 1981;56(7):429-433.
421. Schmld P. G, Eckstein J. W., Abbond F. M. - j. Clin. Invest, 1967, 46, 490-598.
422. Schopke H. G, Shidemdn F. E. - j. Pharmacol. Exp. Ther, 1961, 133, 2, 171.
423. Schreiber V. The Hypothalamo-hypophvseal system. - Prague, 1963.
424. Schroder R. - Intensivmedizin, 1976, '13, Suppl. 1, 88.
425. Schuelke D. M. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther, 1971, 176, 320- 327.
426. Schumer W. et al. - Ann. Surg, 1970, 71, 875-882.
427. Schumer W. Treatment of Shoch. Principles and Practice. - Philadelphia, 1974, 185-189.
428. Schumer W., Erve P. R., Obernolte R. P. - Surgery. 1972, 72, 119- 124.
429. Schumer W., Myhus L. M. Treatment of Shock Principles and Practice. - Philadelphia, 1974.

430. Sears MR. - J Allergy Clin Immunol. 2002 Dec;110(6 Suppl):S322-8. Review.
431. Secchi A et al. - Crit Care Med. 2001 Mar;29(3):597-600.
432. Seeby J. E., Dirks L. H. - Int Abstracts Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Los Angeles, 1967, 60.
433. Seguin P. et al. - Clinical Pharmacology and Therapeutics 2002;71:381–8.
434. Seguin P. et al. - Critical Care 2006;10(1)(R32):1–8.
435. Sensenbach W. et at. - J. Clin. Invest, 1953, 32, 226.
436. Shanks R. G, Zaidy S. A. - Brit. J. Anaesth, 1972, 44, 427-432.
437. Shdlkens B. - Jap. J. Pharmacol, 1978, 28, Suppl, 11-14.
438. Shenoy S, Lankala S, Adigopula S. - J Hosp Med. 2014 Oct;9(10):663-8.
439. Shivanna B. et al. - Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD009171.
440. Shoemaker W. C. - Amer. J. Surg, 1965, 110, 377.
441. Shoemaker W.C. - New Horiz 1996;4:300.
442. Shore P. A. et al. - Science, 1955, 122, 284.
443. Shythe et al. - J. Clin. Invest, 1952, 31, 199.
444. Sicart M., Conri C, Delescaut M.-F, Besse P. - Bordeaux mid, 1978, 11, 26, 2463-2468.
445. Sicuteri et al. (1971, 1972) - .Цит. по М. Д. Гаевому 1980, 16.
446. Siegel J. et al. - Surg. Gunec. Obstet, 1970, 131, 505.
447. Silbernagl S., Lang F. Color Atlas of Pathophysiology. Thieme, 2010, 433 p.
448. Silberschmid M. et al. - Surgery, 1968, 63, 181.
449. Simaan J. Fawaz G. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 1976, 294, 3, 277-283.
450. Singh K- A/, Varma S, Chandra V. - Indian J. Physiol. Pharmacol, 1975, 19, 4, 181-186.
451. Singh S et al. - Anesthesia, essays and researches. Sep-Dec 2014;8(3):334-338.
452. Singhal AB. Cerebral vasoconstriction syndromes. Top Stroke Rehabil. 2004;11:16.
453. Smirk H. I. et at. - Circulation, 1967, 35, 1084.
454. Smith GW et al. - J Pharm Pharmacol. 1987 Aug;39(8):636-41.
455. Smith N. T., Corbascio A. N. - Anesthesiology, 1970, 33, 1, 58-101.
456. Solti F. et al. - Cor et vasa, 1974, 16, 1, 61-67.
457. Song GQ, Chen JD. - Neuromodulation. 2011 May-Jun;14(3):271-7; discussion 277.
458. Spath J. A. Gorezynski R. L, Lefer A. M. - Surg. Gunec. Obstet, 1973, 137, 597-607.
459. Spotnitz H. et al. - J. Ther. Cardiovas. Surg, 1980, 79, 1, 103-108.
460. Squadrito F. et al. - Br J Pharmacol. 1996 Sep;119(1):23-8.
461. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. - Br J Anaesth. 2012 May;108(5):730-44.
462. Starke K. - Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol, 1981, 88, 199-236.
463. Starke K., Docherty J.-J. Cardiovas. Pharmacol, 1980, 3, 269-286.
464. Stavert B et al. - JAMA Ophthalmol. 2015 Jun;133(6):647-52.
465. Steele A., Bihari D. - Curr Opin Crit Care 2000;6: 347–53.
466. Steiner C. et al. - Circulat. Res, 1969, 24, 167.
467. Stephens J., Ead H., Spurrell R. - Brit. Heart J, 1979, 42, 1, 43-50.
468. Stephenson L. W. et al. - Circulation, 1979, 60, 2, part 2, 104-110.
469. Stewart G. N. - J. Physiol, 1896-1898, 22, 3, 159-183.
470. Stoner J. D., Bolen J. L., Harrison D. C. - Brit. Heart J., 1977, 39, 5, 536-539.
471. Stratu E. - Materialele conferinței științifice naționale „Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001". Chișinău, 2001, p. 61-66.

472. Stratu E. - Materialele Congresului Fiziologilor din Republica Moldova. Chişinău, 1999, p.158-162.
473. Stratu E. Analiza comparativă a acţiunii musculotrope a derivaţilor izotioureici. Autoreferatul tezei de d.ş.m. Chişinău, 2001. 23 p.
474. Stratu E., Ghicavîi V. - Conferinţa anuală medico-biologică a USMF „N.Testemiţanu", Chişinău, 1998. P.106
475. Stratu E., Ghicavîi V. - Conferinţa internaţională de ştiinţe medicobiologice „Mecanismele morfofuncţionale de adaptare şi corecţie a dereglărilor patologice", Chişinău, 1995, p.31.
476. Stratu E., Ghicavîi V. - Materialele conferinţei ştiinţifice dedicate aniversării a 80-a a profesorului E.Muhin, „Realizări ştiinţifice în farmacologie" Chişinău, 1999, p.85-91.
477. Stratu E., Ghicavîi V., Darciuc V. - Simpozionul naţional „Implicaţii normale şi patologice ale endoteliului vascular" Iaşi, 1996, p.43.
478. Stratu E., Ghicavîi V., Todiraş M. - Revista medicală chirurgicală, Nr.7(3), Iaşi, 2001, p.27
479. Stratu E., Ghicavîi V., Todiraş M. - Congresul al VIII-lea al Societăţii Române de Fiziologie (SRSF). Iaşi, 2000, p.14.
480. Stratu E., Ghicavîi V., Todiraş M. - XV the session of the Balcan medical Days, Iaşi, România, 1999, p. 43.
481. Stryjek-Kaminska D. - Pol. Arch. Med. Wewn., 1979, 62, 2, 165- 173.
482. Sun S. et al. - Crit Care Med. 2010 Nov;38(11):2175-80.
483. Sutherland E. W. et at. - Circulation, 1968, 35, 279.
484. Symp. 7th. Congr. Pharmacol, Strasbourg, 1978. Oxford e. a., 1979, 199-210.
485. Szakacs J. E., Mehltnan B. - Amer. J. Cardiol., 1960, 5, 619.
486. Szczeklik I., Dubiel J., Pyzik Z. - Pol. Tyg. lek., 1976, 31, 10, 1709-1712.
487. Talley R. C. et al. - Circulation, 1969, 39, 361.
488. Tark BE et al. - J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Oct;23(9):2296-300.
489. Ther., 1969, 166, 293-298.
490. Tintinalli J.E. et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7e, New York, NY, McGraw-Hill Medical, 2010.
491. Toda N. - In. Peripher. Dopaminergic Recept. Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol. Strasbourg, 1978, Oxford e. a., 1979, 135-166.
492. Toda N., Hayashi S., Mijazaki AL - Jap. J. Pharmacol., 1978, 28, 4, 527-534.
493. Todiraş M. Interrelaţiile dintre factorii vasomotrici locali şi rolul lor în reglarea tonusului vascular. Teza de dr. hab. în şt. med. Chişinău, 2006. 224 p.
494. Trendelenburg V. et al. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1962, 138, 2, 170-180.
495. Tucktnan J., Finnerty F. .4. - Circulat. Res., 1959, 7, 988.
496. Tung L. et al. - Proc. Aust. Physiol. Pharmacol. Soc, 1980, 11, 2, 113.
497. Tutle R. R. - Pharmacologist, 1971, 12, 213.
498. Uvnas B. - Fed. Proc, 1966, 25, 1618.
499. Van Berkel MA et al. - Critical care nursing quarterly. Oct-Dec 2015;38(4):345-358.
500. Van den Berghe G. et al. - Crit Care Med 1996, 24:590–595.
501. Vanhoutte P. et al. - Arch. Int. Physiol., 1967, 75, 641.

502. Vasu T.S. et al. - J Intensive Care Med. 2012 May-Jun;27(3):172-8.
503. Villamil AL E. et al. - In: Int. Congr. of Nephrology. Abstracts. I. Free Communications. Stockholm, 1969, 195.
504. Williams J. S., Clermont H. G. - Ann. Surg., 1973, 178, 777-780.
505. Vilson R. F., Sibbald W. I., Jaanimagi I. L. - J. Surg. Res., 1976, 20, 3, 163-172.
506. Vincent J.L. - Crit Care Clin 2006;2:187–97.
507. Vișnevschi A. Impactul intoxicației acute cu alcool asupra șocului hemoragic. Teza de dr.hab. în șt. med. Chișinău, 2011. 230 p.
508. Von Essen C. et al. - Surg. Neurol., 1980, 13, 3, 181-188.
509. Wallner M et al. - J Mol Cell Cardiol. 2015 Sep 30. pii: S0022-2828(15)30071-7.
510. Wang M, Han CB, Qian YN. - Zhonghua yi xue za zhi. Aug 23 2011;91(31):2195-2198.
511. Ward V., Gautieri N. - J. Pharm. Sci., 1969, 58, 592.
512. Wattel F. - Anesth. Analg. Reanim., 1976, 33, 3, 355-374.
513. Webel M. L. et al. - J. Lab. Clin. Med., 1974, 83, 383-392.
514. Weda J. et al. - Eur. J. Pharmacol., 1977, 41, 2, 209-212.
515. Wei Enoch P. et al. - Stroke, 1978, 9, 5, 487489.
516. Wei X et al. - Circulation. 2015 Apr 28;131(17):1506-17; discussion 1517.
517. Weil M. H. - Ann. Intern. Med., 1969, 70, 639.
518. Weippl G. - Padiatrie und Padologie. 1979;14(2):211-216.
519. Weisberg I.A. - Southern Medical Journal. 1993;86:1064–1066.
520. Westfall D. R., Flemihg W. W. - J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 159, 1, 98-106.
521. White R. - E.M.T. J., 1979, 3, 2, 52-53.
522. Wiesbaden. 1978. Munchen, 1978, 748-749.
523. Wilber J. A., Brust A. A. - J. Clin. Invest., 1958, 37, 476.
524. Wilkerson R. D. et al. - Eur. J. Pharmacol., 1977, 44, 1, 57-63.
525. Williams J. F. - J. Ann. Int. Med., 1969, 71, 419.
526. Williams J. F. et al. - Circulation, 1969, 39, 38.
527. Wintroub B. U. et al. - Amer. J. Physiol., 1969, 217, 1716-1720.
528. Woodruff G. N., et at. - J. Pharm. Pharmacol., 1977, 29, 7, 422-427.
529. Xu T et al. - Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014 Jul;34(8):1154-7.
530. Yildizdas D. et al. - Arch Dis Child, 2004;89:176-180.
531. Yildizdas D. et al. - Intensive Care Medicine 2008;34 (3):511–7.
532. Young W.F. SHOCK. In: Stone CK, Humphries R editor(s). CURRENT Diagnosis and Treatment Emergency Medicine. 2008.
533. Zachariah PK et al. - Clinical pharmacology and therapeutics. May 1986;39(5):586-591.
534. Zaimis E. - Ann. Rev. Pharmacol., 1964, 4, 365.
535. Zaritsky A.L., Chernow B. - In: Chernow B, Lake CR, editors. The pharmacologic approach to the critically ill patient. Baltimore (MD): Williams &Wilkins; 1983. p. 481–549.
536. Zheng Y, Guo Z, He W, et al. - International immunopharmacology. May 2012;13(1):46-53.
537. Zi M, et al. - J Biol Chem. 2014 Aug 29;289(35):24275-88.
538. Zwelfach B. W. - Angiology, 1962, 14, 9.
539. Аббакумов В. В. и др. - В кн.: Новое в хирургии. М., 1976, 132-133.

540. Авакян О. М. Вещества, действующие на симпато-адреналовую систему.- Ереван, 1980.
541. Авакян О. М. Симпато-адреналовая система.- Л.: Наука, 1977.
542. Акопян С. А., Манукян М. А. - Вопр. радиобиол. АН АрмССР, 1963, 3-4, 269-273.
543. Александрова А. Е. - Фармакол. и токсикол., 1964, 4, 403-406.
544. Александрова А. Е., Бакуля М. Ф. Фармакология амидиновых соединений.- Кишинев: Штиинца, 1972, 34-37.
545. Алешин Б. В. - Успехи совр. биол., 1960, 49, 1, 115-135.
546. Алешин Б. В.- Успехи совр. биол., 1959, 1, 80-99.
547. Андреенко Г. В., Федосеев В. М., Сытина Н. П. - Вести. Моск. ун-та, 1958, 4, 39-42.
548. Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств.- Л.: Медицина, 1974, 295.
549. Бакуля М. Ф.- В кн.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма. Тез. докл. к конф. Л., 1970, 280-285.
550. Бакуля М. Ф., Лысый Л. Т.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 23-26.
551. Бакуля М.Ф., Лысый Л.Т. - Фармакология амидиновых соединений, Кишинёв, 1972, с. 23-26.
552. Балаховский И. С, Вировец О. А. - Биогенные амины. М., 1957, 1, 30-31.
553. Барц М. П.- В кн: Физиология и биохимия биогенных аминов. М., 1969, 70-75.
554. Бекетов А. И., Гусев Г. Ф. - Фармакол. и токсикол., 1974, 36, 3, 319-322.
555. Бекетов А. И., Гусев Г. Ф. Физиология и патология органов дыхания и кровообращения.- В кн.: Труды Крым. мед. ин-та, 1975, 74, 15-18.
556. Беленький М. Л.- В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, 32-33. Бендиков Э. А., Басаева А. И.- Бюл. экспер. биол. и мед., 1973, 12, 76, 36-39.
557. Бендер К- И.- В кн.: Матер. 4-й Поволжской конф. «Физиол., фармакол. и биохим. с участием морфологов и клиницистов». Саратов, 1966, 2, 30-31.
558. Бендер К. И. и др. Артериальная гипертония, атеросклероз, ишемп-ческая болезнь сердца.- Саратов, 1980, 98-100.
559. Берестов А. А., Голиков А. П. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины.- М., 1978, 60-68.
560. Боцолин П. С. и др. - В кн.: Тез. VII Меж. конг. по гипербарической медицине, 1981, 183-184.
561. Бранический Л. Л. - Кардиология, 1980, 9, 20, 81-84.
562. Бунятян А. А. и др. - Вестн. АМН СССР, 1979, 9, 18-27.
563. Бунятян А. А. и др.- Кардиология, 1975, 4, 79.
564. Бцторина И. В.- В кн.: 9-я гор. науч. конф. молодых хирургов. Л., 1963, 31-32.
565. Быховцова Т. Л. - Учен. зап. Дальневосточного ун-та, 1963, 6, 203-208.
566. Васильев Б. М.- В кн.: Актуальные вопросы практической нейрохирургии. Л., 1966, 182-194.
567. Васильев Б. М.- Вопр. нейрохир., 1966, 6, 45-46.
568. Васильев Б. М., Самотокин Б. А.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 43-50.
569. Виден Д. К- и др.- В кн.: Инфаркт миокарда (пер. с англ.). М., 1977, 242-246.

570. Виноградов В. М., Маркелов И. М., Тимофеев В. В., Фролов С. Ф.- В кн.: Тез. докл. науч. конф. «Экспериментальные и клинические обоснования нейротропных средств». Л., 1963, 40-43.
571. Виноградов В. М., Тимофеев В. В.- Фармакол. и токсикол., 1965, 1, 30-33.
572. Виноградов В. М., Тимофеев В. В., Дьяченко П. К. - В кн.: Матер. X Всесоюз. конф. фармакол. Волгоград, 1962, 75-77.
573. Виноградов В. М., Тимофеев В. В., Уваров Б. С. Расстройства функций сердечно-сосудистой системы при тяжелой механической травме. - Л., 1975.
574. Вировец О. А. Влияние адреналина на тканевое дыхание.- Авто-реф. канд. две. М., 1967.
575. Гаевый М. Д. Фармакология мозгового кровообращения.- М: Медицина, 1980.
576. Гедеванишвили И. Д., Бегиашвили Т. В. - В кн.: Вопр. физиол. и патол. сосудистого тонуса. Киев, 1961, 106-112.
577. Геллер Л. И.- Пробл. эндокринол., 1976, 1, 92.
578. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия. Национальное руководство, Том 1. ГЭОТАР-Медиа, 2009.
579. Генес С. Т. Нервная система и внутренняя секреция.- М.: Медицина, 1955.
580. Гикавый В. И.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 38-42.
581. Гикавый В. И., Ковалев Г. В., Спасов А. А. - Здравоохранение. Кишинев, 1976, 4, 36-37.
582. Гикавый В. И., Мухин Е. А.- В кн.: Тез. докл. науч. конф. «Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинергические системы». Л., 1970, 92-97.
583. Гикавый В. И., Храброва О. П.- Фармакол. и токсикол., 1972, 4, 437-440.
584. Гикавый В., Корецкий Я., Страту Е. - В: Материалах XXI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Москва, Россия, 2014. стр. 222.
585. Гикавый В.И. Влияния этирона и его комбинации с гексонием на кровообращение и кислородный режим организма. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Кишинев, 1971. 23 с.
586. Гикавый В.И. и др. Влияние этирона на микроциркуляцию и внутриглазное давление. В: Депониров. во ВНИИМИ МЗ СССР. № Д-6431, 1.6.1983
587. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция расстройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях. Автореферат дис. докт. мед. наук. Ленинград, 1987. 35 с.
588. Гинодман Л. М. - В кн.: Целенаправленный поиск новых сердечно-сосудистых препаратов. Рига: Зинатне, 1980, 174-187.
589. Голиков А. П., Абдрахманов В. Р.-Кардиология, 1975, 4, 41-47.
590. Голиков А. П., Берестов А. А., Абдрахманов В. Р., Бобков А. И.- Кардиология, 1974, 14, 2, 37.
591. Голиков А. П., Берестов А. А., Майоров Н. И.- Кардиология, 1979, 19, 1, 11-17.
592. Гольдштейн Б. И. О влиянии сульфгидрильных групп на биологические свойства тканевых белков.- Киев, 1955.
593. Грати В. Ф. - В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев, 1973, 43-48.

594. Гринус Ф. П.- Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 3, 309-314.
595. Дарбинян Т. М. и др. - В кн.: Кровоснабжение, метаболизм и функция при реконструктивных операциях. Ереван, 1979, 89.
596. Дарбинян Т. М. и др.- Анестезиол. и реаниматол., 1980, 3, 11-16.
597. Дарбинян Т. М. Руководство по реаниматологии.- М.: Медицина, 1974.
598. Дарчук В. Влияние этилизотиуроневых соединений на гемодинамику и некоторые показатели обмена веществ при острой кровопотере. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1990. 19 с.
599. Дьяченко П. К-, Виноградов В. М. Частная анестезиология.- Л., 1962.
600. Елкин В. И. Генетика эпилепсии (экспер. иссл.).- Л.: Медицина, 1971.
601. Ершова И. Н.- В кн.: Травматический шок, вып. II. Л., 1975.
602. Ершова И. П., Заветная Г. Л. - В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев: Штиинца, 1973, 156-160.
603. Ершова И. Я.-В кн.: Микроциркуляция. Функция и структура. Матер. I Всесоюз. конф. по микроциркуляции (ноябрь, 1972). М., 1972, 181-182.
604. Жиронкин А. Г., Панин А. Ф., Сорокин П. А. Влияние повышенного парциального давления кислорода на организм человека и животных.- М.: Медицина, 1965.
605. Жоров И. С. Общее обезболивание. Руководство для врачей-анестезиологов и хирургов.- М.: Медицина, 1964.
606. Кептя Э. Б. и др.- В кн.: Тез. VII Меж. конг. по гипербарической медицине, 1981, 170-171.
607. Кептя Э. Б., Мухин Е. А.- В кн.: Применение кислорода под повышенным давлением в медицине. М., 1971, 219-221.
608. Клименко К- С.- В кн.: Тез. докл. науч. конф. по вопр. аллергии и реактивности органов и систем организма при эндокринных и других патологических процессах. Киев, 1964, 92-93.
609. Клуша В. Е.-В кн.: Экспер. и клин, фармакотерапия, вып. VI, Рига: Зинатне, 1976, 78-79.
610. Князев Ю. А. - Пробл. эндокринол., 1968, 1, 111.
611. Ковалев Г. В., Спасов А. А. - Фармакол. и токсикол., 1977. Рукопись деп. в ВИНИТИ 21 марта 1977 (№ 1075-77 Деп.).»
612. Комиссаров И. В.- В кн.: Катехоламппергические нейроны. М., 1979, 151-167.
613. Комиссаров И. В. Лекарственная регуляция адренергических процессов.-Киев: Здоровье, 1976.
614. Комиссаров И. В. Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии.- М.: Медицина, 1969.
615. Комиссаров Я. В.- В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины, вып. 2. М., 1970, 134-138.
616. Кукес В. Г. и др.- В кн.: Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов. М., 1978, 81.
617. Лапинская Б. Ю., Мухин Е. А.- В кн.: Тр. ВМОЛА им. С. М. Кирова. Л., 1968, 178, 81-88.
618. Ларин В. В., Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения.- М, 1965.

619. Лоляновский О. Л.- В кн.: Ферменты. М., 1964, 101 -123.
620. Луганский И. И., Лобода Ю. И., Поканцев Д. С.- В кн.: Фармакология и токсикология. Киев, 1966, 11, 223-226.
621. Лякишев А. А., Голиков А. П. - Кардиология, 1972, 7, 128.
622. Мадаминов Г. И. Сравнительная оценка гемодинамических эффектов глюкагона, допамина, изупрела, адреналина и мезатона по комплексу параметров, характеризующих системную и легочную гемодинамику, сократительную способность миокарда и коронарный кровоток.- Автореф. канд. дис. М., 1980.
623. Мазуркевич Г. С. Патогенез нарушений кровообращения при травматическом шоке. - Автореф. докт. дис М., 1976.
624. Майоров Н. И. Влияние гликагона на гемодинамические показатели у больных в остром периоде инфаркта миокарда при развитии сердечной недостаточности. - Автореф. канд. дне. М., 1977.
625. Макаров В. В. - Фармакол. и токсикол., 1980, 5, 43, 551-555. Малая Л. Т., Власенко М. А., Микляев И. Ю. Инфаркт миокарда.-М., 1981.
626. Малыгин В. В. и др.- В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев: Штиинца, 1973, 62-67.
627. Манухин Б. Н. Значение адренорецепторов в осуществлении симпатоадреналовой системы.- Автореф. докт. дис. М., 1966.
628. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов.-М., 1968.
629. Манухин Б. П., Бердышева Л. В., Волина Е. В. Катехоламинергические нейроны,-М., 1979, 139-150.
630. Маньковский Б. П., Столярская Е. А. - Совр. психоневрол., 1928, 6, 3, 307-322.
631. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. - Л.: Медицина, 1980.
632. Мартынов А. В., Селезнев Ю. М. - В кн.: 3-я Всесоюз. конф. По биохимии мышц. Тез. докл. Л., 1978, 116.
633. Матковский К. Л., Балан Н. А.- В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев: Штиинца, 1973, 20-24; 24-27.
634. Матковский К. Л.-В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 87-89.
635. Метелица В. И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.- М.: Медицина, 1980, 234.
636. Милеев А. П., Жалбэ И. Д.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 53-57.
637. Митюнин Н. К., Селезнев С. А. - Воен. мед. ж., 1962, 7, 79-81.
638. Михайлов В. В., Супруненко Г. Н. Регуляция вегетативных функций в норме и патологии.- В кн.: Тр. Крым. мед. ин-та, 1975, 65, 8-10.
639. Мухин Е. А. и др.- В кн.: Матер. Всесоюз. конф. «Современное состояние и перспективы поисков препаратов для лечения ц профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы». М., 1963, 73-75.
640. Мухин Е. А. и др.- В кн.: Тез. IV Всесоюз. съезда фармакологов «Фармакология - здравоохранению». Л., 1976.
641. Мухин Е. А. и др. Очерки гипербарической оксигенации.- Кишинев, 1978.
642. Мухин Е. А., Гикавый В. И. - В кн.: Тез. докл. IV Всесоюз. симпозиума «Центральная регуляция кровообращения». Киев: Нау-кова Думка, 1981.

643. Мухин Е. А., Гикавый В. И., Парий Б. И., Николай С. Л.-В кн.: Тез. докл. Всесоюз. конф. «Синтез и механизм действия физиологических активных веществ». Одесса, 1978, 295-296.
644. Мухин Е. А., Гикавый В. И., Парий Б. П., Николай С. Л.-В кн.: 1-й национальный конгресс по фармакологии. София, 1978.
645. Мухин Е. А., Гикавый В. И.-В кн.: Матер. II Всесоюз. симпозиума «Венозное кровообращение и лимфообращение». Уфа, 1981, 214-215.
646. Мухин Е. А., Гикавый В. П., Парий Б. П., Николай С. Л.- В кн.: Тез. стендовых докл. III Всесоюз. симпозиума по целенаправленному изысканию новых физиологических активных веществ, Рига, 1979, 54.
647. Мухин Е. А., Матковский К. Л., Балан Н. А.- В кн.: Тез. докл. республ. конф. «Фармакологическая регуляция обменных процессов». Л., 1972, 101-102.
648. Мухин Е. А., Парий Б. И.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 5-11.
649. Мухин Е. А., Рачинский Ф. Ю.- В кн.: Матер. X Всесоюз. конф. фармакологов, токсикологов и химиотерапевтов по вопросам заболеваний сердечно-сосудистой системы. Волгоград, 1962, 245-246.
650. Мухин Е.А. и др.- В кн.: Тез. пленума правления Всесоюз. науч. об-ва фармакологов по проблеме «Актуальные вопросы фармакологии кровообращения». Горький, 1980, 37.
651. Мчедлишвили Г. И. - Бюл. экспер. биол., 1960, 5, 10-15.
652. Мчедлишвили Г. И. Капиллярное кровообращение.- Тбилиси, 1958.
653. Мчедлишвили Г. И. Функция сосудистых механизмов головного мозга.-Л., 1968.
654. Немечек С. и др. Введение в нейробиологию.- Прага, 1978.
655. Николаев Н. А., Абуд Ф. А., Сиракова И. Л.-Успехи физиол. наук, 1979, 10, 4, 23-51.
656. Ноздрачев А. Д.-Успехи совр. биол., 1962, 54, 5, 129-145.
657. Овсяников В. Г. Нарушения кровообращения при анафилактическом шоке.- Автореф. докт. дис. Ростов-на-Дону, 1977.
658. Овсяников В. Г.- Патол. физиол. и экспер. мед., 1978, 2.
659. Оня Е. С. и др.- В кн.: Тез. VII Меж. конг. по гипербарической медицине, 1981, 185.
660. Орлов А. И., Степура О. Б.- Кровообращение, 1980, 13, 2, 13-18.
661. Орлов А. П.-В кн.: Тр. Моск. НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 1979, 35, 118-123.
662. Павловская Н. И.- Кардиология, 1965, 5, 84-86.
663. Парий Б. И. Сравнительная фармакологическая характеристика этирона, андреномиметиков и их комбинаций.- Автореф. канд. дис. Кишинев, 1973.
664. Пекарский Д. Е., Цукерман М. Л. -Ортопед. травматол. и протезирования, 1973, 34, 20-24.
665. Райскина М. Е.- В кн.: Адреналин и норадреналин. М., 1964.
666. Розен В. Б.- В кн.: Итоги науки и техники. Серия: «Физиология человека и животных». М., 1973, 11, 49-107.
667. Руда М. Я-, Зыско А. П. Инфаркт миокарда.-М.: Медицина, 1981.
668. Рябинин В. А. Гемодинамические эффекты комбинированного применения глюкагона и строфантина при сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда. - Автореф. канд. дис. М., 1978.

669. Рябинин В. А., Есаян М. А. - Кровообращение, 1978, 11, 4, 37-41.
670. Рябинин В. Л., Голиков А. П. - Кардиология, 1978, 18, 1, 62-68.
671. Ряженое В. В., Кудрин А. Н., Бабкина Т. А. - Фармакол. и токсикол., 1973, 1, 36-39.
672. Селезнев С. А., Храброва О. П. - В кн.: Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. Кишинев: Штиинца, 1973, 170-174.
673. Селезнев Ю. М. и др.- Cor et vasa, 1978, 5-6, 425-434.
674. Селезнев Ю. М., Смирнов В. П.- Вести. АМН СССР, 1980, 8, 74-82.
675. Сергеев П. В., Сейфула Р. Д., Майский А. И. Молекулярные аспекты действия стероидных гормонов.- М., 1971.
676. Сивков С. И. Клиническая оценка некоторых кардиотонических средств (глюкагон, бета-стимуляторов) у больных с застойной недостаточностью кровообращения.- Автореф. канд. дис. М., 1978.
677. Соколянский И. Ф.- В кн.: Тез. докл. симпозиума «Оксибиотические и анксибиотические процессы при экспериментальной и клинической патологии». Киев, 1975.
678. Соратников А. С, Белопасов В. В., Плотников М. Б. Экспериментальная и клиническая фармакология мозгового кровообращения.- Томск, 1979, 247.
679. Спасов А. А.- В кн.: Фармакология процессов регуляции кровообращения. Тр. ВГМИ, т. XXX, вст. 3. Волгоград, 1977, 83-90; 90-105.
680. Судовцов В. В. Влияние катехоламинов на некоторые стороны энергетического обмена и транспорт ионов в митохондриях. - Автореф. канд. дис. Харьков, 1969.
681. Темурьянец Н. А., Тишкин О. Г.-Физиол. ж., 1982, 28, 1, 80-85.
682. Ткаченко Б. И. - В кн.: XI съезд Всесоюз. физиол. об-ва им. И. П. Павлова, Л., 1970, 1, 259-263.
683. Ткаченко Б. И. Венозное кровообращение.- Л., 1979.
684. Тринус Ф. П.- Бюл. экспер. биол., 1963, 2, 60-63.
685. Трофименко С. П., Зайцев А. А., Мельнумов Р. В., Эм М. А.- Здравоохр. Казахстана, 1978, 4, 83-85.
686. Турбинер Н. М.- Пробл. эндокринол., 1969, 15, 1, 91-96.
687. Тюрин Н. А., Тенцова А. И., Вузовский А. Н., Савельева В. Ф.- Актуал. вопр. аллергии. Ташкент, 1975, 4, 223-226.
688. Утевский А. М. и др.-Бюл. экспер. биол., 1970, 12, 40-41.
689. Фомочкин И. П., Корнелюк И. К-, Скаромный П. А. Физиология и патология органов дыхания и кровообращения.- В кн.: Тр. Крым. мед. ин-та. Харьков, 1977, 74, 134-137.
690. Хильчевская Р. И. Влияние гормонов щитовидной железы на реакционную способность 5Н-групп.- Киев, 1964.
691. Храброва О. Л.-Пат. физиол., 1969, 2, 20-23.
692. Храброва О. П., Ершова И. Н. - Пат. физиол., 1969, 2, 48-49.
693. Храброва О. П., Ершова И. П., Селезнева С. А. - В кн.: Травматический шок, острый живот, инфаркт миокарда. Матер, науч. конф. Ленинградского НИИ скорой помощи (28-29 октября 1970 г.), Л., 1970, 55-59.
694. Хэрши и др. (1965) - Цит. по Виноградову В. М. и др. (1975).
695. Цыбулян С. Н. (ред.) Реаниматология.- М., 1976.
696. Чипенс Г. И.- В кн.: Целенаправленный поиск новых сердечно-сосудистых препаратов. Рига: Зинатне, 1980, 20-49.

697. Чипенс Г. И., Клуша В. Е., Кименис А. А.- Хим. фарм. ж., 1976, 10, 8, 143-145.
698. Шалимов А. А., Гуляев Г. В., Шифрин Г. А. Реакции кровообращения на операционную травму. - Киев: Наукова Думка, 1977, 284.
699. Шалимов А. А., Шифрин Г А., Мурлыкина М. П.- Бюл. экспер. биол. и мед., 1971, 9, 62-65.
700. Шалимов А. А., Шифрин Г. А., Мурлыкина М. П. - Фармакол. и токсикол., 1972, 4, 35, 435-437.
701. Шалимов А. А., Шифрин Г. А., Трубецкой Б. Г. - В кн.: Реанимация в клинике неотложной хирургии и травматологии. Матер, науч. практ. конф. М., 1970.
702. Шалимов А. А., Шифрин Г. Г. Современные методы ганглиоплегии в хирургии и анестезиологии. - Киев: Наукова Думка, 1975.
703. Юдаев Н. А.- В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев, 1977, 51-65.
704. Юнгмейстер Б. О.- В кн.: Матер, науч. конф., посвященной 10-летию военно-научного об-ва слушателей IV факультета ВМОЛА им. С. М. Кирова. Л., 1968, 50-51.
705. Юнгмейстер Б. О.- В кн.: Фармакология амидиновых соединений. Кишинев: Штиинца, 1972, 91-96.
706. Юнгмейстер Б. О. Защитный эффект этирона при кислородном отравлении и влияние его в сочетании с оксигенобаротерапиен на течение и исходы некоторых отравлений.- Автореф. канд. дис. Л., 1969.
707. Юнгмейстер Б. О., Александрова А. Е., Елкин В. И., Мухин Е. А.- В кн.: Тез. докл. науч. конф. «Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию». Л., 1968, 196-197.